

Verlauf und prognostische Parameter einer Sepsis bei neurochirurgischen Intensivpatienten

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Angela Alice Christine Gruhler
Köln

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. T. Kral
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ch. Putensen

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.05.2008

Aus der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Schramm

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	6
1.1 Definition von der Sepsis, dem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), der schweren Sepsis, dem Septischen Schock und dem Multi Organ Dysfunktion Syndrom (MODS)	6
1.2 Epidemiologie und Inzidenz der Sepsis.....	11
1.3 Pathogenese und Pathophysiologie	12
1.4 Diagnose	15
1.5 Therapie	17
1.6 Ziel der Arbeit	20
2. MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 Patienten	22
2.2 Untersuchungsparameter	22
2.4 Antibiotischer Behandlungsplan der Neurochirurgischen Intensivstation	24
2.5 Statistik.....	25
3. ERGEBNISSE	26
3.1 Demographische Daten.....	26
3.2 Nicht sepsisassoziierte Parameter	26
3.2.1 Primäre neurochirurgische Diagnosen und neurochirurgische Therapie.....	26
3.2.2 Nicht neurochirurgische Vorerkrankungen	27
3.2.3 Indikationen zur intensivmedizinischen Behandlung und Behandlungsdauer auf der Intensivstation und Normalstation	28
3.3 Sepsisassoziierte Parameter.....	30
3.3.1 Allgemeine Symptome.....	30
3.3.2 Infektionen als Ursache der Sepsis	30
3.3.3 Inflammatorische Parameter	31
3.3.4 Parameter der Organfunktionsstörungen	32

3.3.5	Veränderungen des Blutzuckers vor und während der Sepsis	35
3.3.6	Ergebnisse der supportiven Maßnahmen.....	36
3.3.7	Ergebnisse der adjuvanten Maßnahme (Cortikoidtherapie)	38
4.	DISKUSSION	39
5.	ZUSAMMENFASSUNG	49
6.	LITERATURVERZEICHNIS	51
7.	DANKSAGUNG	60
8.	CURRICULUM VITAE	61

Abkürzungsverzeichnis

/d	pro Tag
ARDS	Acut Respiratory Distress Syndrome
BZ	Blutzucker
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C- reaktives Protein
FiO ₂	Sauerstoffgehalt im inspiratorischen Gasgemisch
i.v.	Intravenös
IST	Intensivstation
IL	Interleukine
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MODS	Multi Organ Dysfunktion Syndrom
N	Anzahl
NITS	Neurochirurgische Intensivstation
O ₂	Sauerstoffsättigung
OP	Operation
P	Wahrscheinlichkeit
PCT	Procalcitonin
SAB	Subarachnoidalblutung
SvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SHT	Schädelhirntrauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF	Tumor Nekrose Faktor
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1. Einleitung

1.1 Definition von der Sepsis, dem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), der schweren Sepsis, dem Septischen Schock und dem Multi Organ Dysfunktion Syndrom (MODS)

Sepsis ist eine Erkrankung, die bereits in der Antike schon Aufmerksamkeit erlangte. Hippokratres beschrieb etwa im Jahre 400 v. Chr. ein Fieber, das verursacht wird durch eine Materie die fault. In der Neuzeit variierte das Augenmerk, auf das sich das Sepsisverständnis bezog. Es erstreckte sich von mikrobiologischen Befunden, bis zu wissenschaftlichen Erkenntnissen der Aufklärung des pro- und antiinflammatorischen Mediator- Zytokinnetzwerkes. Die klassische Sepsisdefinition von Schottmüller aus dem Jahr 1914 lautet:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“.

Die Definition der Sepsis unterliegt jedoch einem stetigen Wandel. Nach dem heutigen Wissensstand wird Sepsis wie folgt definiert:

“Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen ” (Müller- Werdan, 2003).

In neuerer Zeit ist die körpereigene Abwehr in das Zentrum der Begriffsbestimmung gerückt. Schlag und Redl zeigten, dass beim septischen Patienten eine übermäßige Aktivierung primär protektiver Systeme eine Ursache der Manifestation septischer Krankheitsbilder ist (Schlag und Redl, 1996). Goris beschreibt einen autonomen Krankheitsprozess, der nicht

ursächlich durch eine Infektion, sondern durch eine unkontrollierte Entzündung verursacht wird (Goris, 1996).

Für die Entwicklung der Erkrankung, in deren Verlauf einzelne Organe und Organsysteme insuffizient werden, ist eine Dysbalance zwischen endogen freigesetzten Aktivatoren und deren endogenen Inhibitoren verantwortlich (Neugebauer et al., 1987). Die klinischen Symptome einer Sepsis sind bei Patienten mit gram-negativen, gram-positiven sowie viral bedingten Infektionen beschrieben (Deutschmann et al., 1987, MacLean et al., 1967 Wiles et al., 1980). Bone kritisierte schon vor ca. zehn Jahren die unterschiedlich definierten Begriffe wie Sepsis, Septikämie und das Sepsis Syndrom (Bone, 1991). Dies führte zu unklaren epidemiologischen Daten, widersprüchlichen Ergebnissen aus klinischen Studien und daraus resultierenden uneinheitlichen Therapieempfehlungen. 1991 startete Bone den Versuch, eine einheitliche Definition zu schaffen, um Patienten rechtzeitig als septisch zu erkennen und Risikofaktoren für die Entwicklung eines septischen Geschehens bereits vor der Aufnahme des Patienten zu evaluieren (Bone, 1991). Dieser Denkansatz wurde von den amerikanischen Gesellschaften des „American College of Chest Physicians“ und der „Society of Critical Care Medicine“ aufgegriffen, die sich noch im selben Jahr zu einer Consensus Conference zusammenfanden. Im Rahmen dieser Zusammenkunft, wurde das Krankheitsbild der Sepsis und deren Folgen (wie z.B. das klinische Bild des Septischen Schocks) allgemein verbindlich definiert. Außerdem wurden klinische Richtlinien erstellt, mit deren Hilfe Patienten als „septisch„ erkannt werden können. Fünf klinische Entitäten fanden eine gültige Definition: Sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), Schwere Sepsis, Septischer Schock und das Multi Organ Dysfunktion Syndrom (MODS). Sepsis wird heute als eine akute inflammatorische Wirtsantwort infektiöser Ätiologie verstanden. Demnach gelingt es dem Wirt nicht die Entzündungsreaktion mit ihren destruktiven Teilkomponenten lokal zu begrenzen. Die Diagnose einer Sepsis stützt sich dabei auf klinische und klinisch –chemische Parameter die das Vorhandensein einer systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS) bei klinischem Verdacht auf eine Infektion (auch ohne mikrobiologischen Nachweis) nahe legen (Burchardi et al., Die Intensivmedizin, 2004). SIRS ist ein der Sepsis sehr

ähnliches Krankheitsbild, ohne dass eine primär mikrobiologische Infektion vorliegen muss. Mediatorbildung und Freisetzung laufen bei Sepsis und SIRS nahezu analog ab und manifestieren sich klinisch in gleicher Weise als mediatorinduziertes Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen. Nicht infektiöse Ursachen des SIRS sind beispielsweise:

- Pankreatitis
- Große operative Eingriffe
- Subarachnoidalblutung
- Ischämie
- Polytrauma
- Ausgedehnte Gewebsnekrosen
- Hämorrhagischer Schock
- Immunvermittelte Organschäden

Die Definition der schweren Sepsis setzt, wie im Folgenden unter III. aufgeführt, eine infektionsortferne Organdysfunktion voraus. Der schwere Schock ist mit einer Hypotonie über mindesten 2 Stunden, die trotz adäquater Volumengabe nicht beherrscht wird, definiert. Das Multi Organ Dysfunktion Syndrom (MODS) stellt den klinischen Endpunkt des septischen Prozesses dar (Gramm et al., 1995). Ein progressiver Verlauf in der Initialphase der Sepsis kann bis zu einem multiplen Organversagen führen.

Die physiologischen Parameter, die definitionsgemäß zur Diagnosestellung einer Sepsis, dem Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS), der schweren Sepsis, dem Septischen Schock und dem Multi Organ Dysfunktion Syndrom (MODS) erfüllt sein müssen, werden in den folgenden Diagnosekriterien aufgeführt (Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992).

Diagnosekriterien:

I. Infektiologische Genese der Infektion:

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien diagnostiziert.

II. Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS):

- Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$.
- Respirationsrate > 20 Atemzüge/min oder $\text{Pa CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$.
- Herzfrequenz > 90 Schläge/min.
- Leukozyten $> 12.000/\mu\text{l}$ oder $< 4.000/\mu\text{l}$, oder $> 10 \%$ unreife Neutrophile im Differenzialblut.

III. Akute Organdysfunktion:

akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.

- Arterielle Hypotension: systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $< 70 \text{ mmHg}$ für mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr; andere Schockursachen ausgeschlossen.
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $< 100\,000/\text{mm}^3$ (eine Thrombozytopenie durch akute Blutung muss ausgeschlossen sein).
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 < 10 \text{ kPa}$ ($< 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $< 33 \text{ kPa}$ ($< 250 \text{ mmHg}$) unter

Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache für die Hypoxämie ausgeschlossen sein.

- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> \text{zweifache}$, oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- Metabolische Azidose: Base Exzess $\leq 5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5 \text{ fache}$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

SIRS:

Mindestens zwei Kriterien aus II.

Sepsis :

Sämtliche Kriterien aus I und mindestens zwei Kriterien aus II müssen erfüllt sein.

Schwere Sepsis: („ severe Sepsis “):

Sepsis und das Vorhandensein von Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Mögliche Symptome: Laktatazidose, Oligurie, Enzephalopathie.

Septischer Schock:

Sämtliche Kriterien aus I und mindestens zwei Kriterien aus II müssen erfüllt sein, sowie:

- zumindest zwei Stunden lang bestehender systolischer arterieller Blutdruck unter 90 mmHg bei Abwesenheit anderer Schockursachen, ohne Ansprechen auf eine adäquate Volumenexpansion oder ein Einsatz von alpha-adrenerg wirksamen Katecholaminen ist erforderlich, um den mittleren arteriellen Blutdruck auf über 60 mmHg anzuheben und zu stabilisieren.

MODS (Multi Organ Dysfunktion Syndrom):

Dermaßen geänderte Organfunktion bei Akutkranken, so dass die Homöostase ohne Intervention nicht mehr aufrechterhalten werden kann.

1.2 Epidemiologie und Inzidenz der Sepsis

Trotz der großen medizinischen Fortschritte der vergangenen Jahrzehnte, ist die Sepsis auch heute eine der wichtigsten und häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität im Krankenhaus weltweit. Die schwere Sepsis und der septische Schock gehören zu den Haupttodesursachen auf nichtkardiologischen Intensivstationen. Eine neue Übersicht des Kompetenz-Netzes Sepsis (SepNet) zeigt, dass jährlich 75.000 Menschen an septischem Schock oder schwerer Sepsis und 79.000 an Sepsis erkranken. Es ist, nach dem Myokardinfarkt, die dritthäufigste Todesursache an der jährlich etwa 60.000 Menschen versterben. Die Sepsisinzidenz liegt in Krankenhäusern der Maximalversorgung zwischen 1,3-7,9 %, wobei die Häufigkeit auf chirurgischen Intensivstationen am höchsten ausfällt (Panknin und Schwemmler, 1999). Die Behandlungskosten der schweren Sepsis umfassen schätzungsweise 1,77 Billionen Euro, etwa 1/3 des gesamten Budgets der Intensivmedizinischen Behandlung (Reinhart et al., 2006). Neben dem ethischen Antrieb die Sepsisinzidenz zu senken, ist auch aus ökonomischen Gründen eine erfolgreiche Sepsisbehandlung erstrebenswert. Da die Sepsisinzidenz so unverändert hoch rangiert liegt zu einem großen Teil an dem Problem der zu späten Diagnosestellung, so dass der Übergang von einer lokal begrenzten Infektion zu einer schweren Sepsis (systemischen Infektion), nicht rechtzeitig erkannt und behandelt werden kann. Eine Herausforderung zur Reduktion der Sepsisinzidenz liegt nach dem heutigen Wissensstand, an der frühestmöglichen Unterbrechung der inflammatorischen Kaskade (Panknin und Schwemmler, 1999).

Eine Ursache dafür, dass sich die Sepsisinzidenz erhöht hat und die Letalität unverändert hoch ausfällt, ist das die Anzahl immunsupprimierter Patienten zunimmt, sowie der Durchführung invasiver Eingriffe an älteren Patienten mit schweren Grunderkrankungen (Moerer und Burchardi, 2004). Ähnlich wie bei

der SIRS (s.o) wird die Entwicklung der Sepsis durch verschiedene klinische Risikofaktoren begünstigt:

- immunsupprimierte Erkrankungen
- sehr hohes oder sehr niedriges Patientenalter
- angeborene oder spezifische Immundefekte
- Operationen oder invasive Diagnostik
- Mangel- oder Fehlernährung
- Polytrauma
- Infektionen, vor allem der Harnwege, der Gallenwege, des Intestinaltraktes und des Respirationstraktes
- Parenterale Ernährung
- Maschinelle Beatmung
- Intravasale Katheter, Harnblasenkatheter und andere Verweilkatheter oder

Drainagen (Moerer und Burchardi, 2004, Panknin und Schwemmle, 1999)

Alle humanpathogenen Erreger, aber auch solche der natürlichen Flora wie z.B. im Nasen-Rachenraum, können Ursache einer Sepsis sein. Einige an sich harmlose Erreger werden nur bei invasiven medizinischen Eingriffen, wie z. B. beim Legen eines Venen- oder Blasenkateters, pathogen (Panknin und Schwemmle, 1999).

1.3 Pathogenese und Pathophysiologie

Auch wenn in unsere Datengenerierung nicht die einzelnen pathophysiologischen Bestandteile mit aufgenommen wurden, besteht dennoch ein enger Zusammenhang zu unseren klinisch untersuchten Daten. Unsere Datenerhebung konzentrierte sich auf die Endstrecke der pathophysiologischen Prozesse, wie z.B. die Therapie der Gerinnungsstörungen mit konsekutiver

Organminderperfusion, so dass beispielsweise die Dauer und Dosis der Kreislaufstabilisatoren erhoben wurde. Ohne das pathophysiologische Verständnis ist eine adäquate Therapie nicht möglich. Daher sind im Folgenden die pathophysiologischen Mechanismen der Sepsis zu erläutern.

Bei der Entstehung des SIRS kommt der Aktivierung eigener Abwehrsysteme eine herausragende Bedeutung im Sinne einer inadäquaten Entzündungsreaktion zu (Neugebauer et al., 1995). Allgemein akzeptierten Vorstellungen entsprechend, aktivieren Bakterienprodukte, Zelltrümmer und Entzündungsmediatoren einerseits das humorale Abwehrsystem, bestehend aus Komplement-, Kallikrein- Kinin-, Gerinnungssystem- und Fibrinolysesystem, andererseits das zellständige Abwehrsystem der neutrophilen Granulozyten, der Monozyten/ Makrophagen und der Endothelzellen (Neugebauer et al., 1995). In Abhängigkeit von Dauer und Stärke der Immunlage des Patienten sowie seinen Vorerkrankungen, kommt es häufig zu einer unangemessenen, exzessiven Entzündungsreaktion des Gesamtorganismus, so dass die Abwehrsysteme mit ihren Mediatoren selbst zum „Aggressor“ werden (Neugebauer et al., 1995). Bone schlägt zum Verständnis der Entstehung des SIRS eine mehrstufige Entwicklung vor, bei der im letzten Schritt die unkontrollierte systemische Reaktion für den fatalen Ausgang verantwortlich ist (Bone, 1996).

Der Verlauf dieser, im Sinne einer positiven Rückkopplung sich selbst verstärkenden Mediatorkaskade, kann dies über einen protrahierenden Schockzustand zum Multi Organ Dysfunktion Syndrom (MODS) und schließlich zum Tod des Patienten führen (Bone et al., 1992). Bei der Invasion von Mikroorganismen werden Bestandteile der Keime, vor allem die Leukozyten-Rezeptoren (z.B. CD14 und Toll- like Rezeptoren), erkannt und lösen eine entzündliche und immunologische Antwort im Organismus aus (Landmann et al., 1996). Zu den mikrobiellen Strukturen, die vom Immunsystem erkannt werden und diese aktivieren, gehören Lipopolysaccharide (z.B. sog. Endotoxine) gramnegativer Bakterien (z.B. Enterobacteriaceae, Meningokokken), Zellwandbestandteile von Bakterien oder Pilzen wie Peptidoglykan, Lipoteichonsäure, Flagellin, Mannan, sowie Bestandteile von

Parasiten und viralen Nukleinsäuren. Exotoxine grampositiver Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken) können als Superantigene wirken und stimulieren die T- Lymphozyten unkontrolliert und direkt durch Verbindung der MHC-Klasse II- Moleküle der Antigen- präsentierenden Zellen mit den T- Zell- Rezeptoren. Dies führt zu einer Freisetzung von Mediatoren (TNF-alpha, Interleukine1,- 6), was wiederum die Aktivierung entzündungs- und immunkompetenter Zellen wie Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Endothelzellen zur Folge hat. Vor allem die Schädigung der Endothelzellen und die daraus folgende Freisetzung von Mediatoren, sind ursächlich für die Kreislaufdestabilisation (Weigand et al., 2004). Die Phase der exzessiven Zytokinfreisetzung, die mit hohen Zytokinplasmaspiegeln einhergeht, wird als Hyperinflammation bezeichnet (Arnalich et al., 2000). Diese Phase ist gekennzeichnet durch das Vorliegen erhöhter Plasmaspiegel von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF und IL- 6, sowie durch den Nachweis antiinflammatorischer Mediatoren, wie die TNF-Rezeptoren oder der IL- 1-Antagonist. Hinzu kommen im späteren Verlauf die antiinflammatorischen Mediatoren, wie TNF- Rezeptoren oder IL- 1- Antagonisten, dann zusätzlich IL- 10 und IL- 2 (Frauenberger et al., 2001). Überwiegen die antiinflammatorischen Komponenten, wird dies als Immundepression bezeichnet. Ob diese immundepressive Phase durch eine Immunparalyse mit verminderter Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren oder durch ein Überwiegen antiinflammatorischer Zytokine induziert wird, ist derzeit noch unklar (Frauenberger et al., 2001). Mit der übermäßigen generalisierten Aktivierung des Immunabwehrsystems sind Auswirkungen auf das kardiozirkulatorische System und direkte Zell- bzw. Organschädigungen verbunden. Aufgrund von Regulationsstörungen der Vasoregulation und Endothelfunktion kommt es zur Verteilungsstörung in der Makro- und Mikrozirkulation (Kula et al., 2006). Die Sepsis-Kaskade führt zunächst zu einer überschießenden Gerinnungsaktivierung mit vorerst aktivierter, dann blockierender Fibrinolysekapazität. Daraus resultiert auf der Ebene der Mikrozirkulation die Ablagerung von Fibringerinnseinseln mit anschließender Organminderperfusion (Frauenberger et al., 2001). Zur Hypoxie einzelner Organe kommt es nicht infolge eines verminderten Sauerstoff-Angebots, sondern durch verminderte

Utilisation mit reduziertem Sauerstoffverbrauch. Die gemeinsame pathogenetische Endstrecke der Organdysfunktion ist die Organminderperfusion, die Zellhypoxie und die intrazelluläre Energieverarmung, welche die Hauptfaktoren für die Entwicklung eines Multiorganversagens darstellen.

1.4 Diagnose

Das bisherige Scheitern neuer Therapieansätze zur Behandlung der schweren Sepsis ist eng mit den Defiziten einer differenzierten Diagnosemöglichkeit verbunden. Das Verständnis über die pathophysiologischen und pathogenetischen Mechanismen bei der Entstehung der Sepsis wächst, was die Voraussetzung für gezielte und spezifische Therapieansätze verbessert. Mit dem wachsenden Wissen der Entzündungsreaktion steigt auch die Zahl neuer Sepsismarker der inflammatorischen/immunologischen Immunantwort, die sich derzeit in weiterer klinischer Evaluierung befinden (Reinhart et al., 2006). Der Zeitpunkt der Diagnose und damit die frühzeitige Initiierung der kausalen und supportiven Therapie ist eine entscheidende Determinante der Letalität (Lundberg et al., 1998). Im Rahmen der Sepsisdiagnostik finden zahlreiche Zytokine und klinisch -chemische Marker bisher überwiegend in klinischen Studien und Forschung ihre Anwendung. Gründe hierfür sind nicht zuletzt hohe Kosten, ein hoher Zeitaufwand (z.B. ex Vivo Induktion von TNF-alpha im Vollblut), sowie eine nicht ausreichende Standardisierung und Validierung der Tests (Spittler und Roth, 2003) oder noch fehlende Referenzbereiche (Kohse et al., 2002). Von den vorgeschlagenen Messparametern (z.B. Lactoferrin, Elastase, alpha- Antitrypsin, Protein C, Interleukinen, löslicher CD-14-Rezeptor, C-reaktives Protein, Procalcitonin) haben sich bisher die wenigsten im klinischen Alltag durchsetzen können (Oberhoffer et al., 1999).

Die klinischen Entitäten zur Sepsisdiagnose wurden bereits in Kapitel 1.1. vorgestellt und erläutert. Im Folgenden wird von den biochemischen Parametern das C-reaktive Protein, das in unserer Studie mit in die Datenerhebung einfließt, sowie das Procalcitonin, als derzeit sensitivster Sepsismarker, etwas genauer erläutert. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung

nutzte die neurochirurgische Intensivstation der Universität Bonn das C-reaktive Protein als Marker zur möglichen biochemischen Sepsiserkennung. Procalcitonin befand sich zum damaligen Zeitpunkt noch in der klinischen Evaluierung. CRP ist ein, in der Klinik, eingesetzter Entzündungsmarker mit einer Normgrenze von bis zu $>0,5$ mg/dl. Erhöhte Konzentrationen sind ein Hinweis auf lokalisierte oder systemische Entzündungen. Eine gute Spezifität für bakterielle Infekte zeigen CRP Erhöhungen oberhalb eines cut-offs von 100 mg/dl, während virale Infekte meist mit einem CRP Wert unter 100 mg/l einhergehen (Shaw, 1991).

Aktuellen Studien zufolge ist Procalcitonin im Vergleich mit konventionellen Serummarkern der überlegende Indikator in der Sepsisdiagnostik (Aikawa et al., 2005). Das Hormon Procalcitonin, die Vorstufe des von der Schilddrüse gebildeten Calcitonins, wird vom Körper im Rahmen einer Entzündungsreaktion gebildet, sobald dieser mit bakteriellen Endotoxinen konfrontiert wird. Dabei steigen die Procalcitonin Spiegel vor allem bei bakteriellen, nicht aber bei viralen Entzündungen, an. Die Spiegelerhöhung korreliert dabei positiv mit dem Ausmaß der Erkrankung. Die Spezifität der Procalcitoninwert- Erhöhung ermöglicht außerdem zwischen lokalen, bakteriellen Infektionen und einer bakteriellen Sepsis zu unterscheiden. So deutet eine signifikante PCT- Wert-Erhöhung (10 ng/ml) eher auf eine Sepsis, als auf einen lokalen Entzündungsprozess hin (Assicot et al., 1993, Brunckhorst et al., 1999, Müller et al., 2000, Rau et al., 1997). Nach einer aktuellen Studie kann Procalcitonin als früher Marker bei neurochirurgischen Intensivpatienten zur Erkennung von Komplikationen einer schweren Sepsis eingesetzt werden (Lavrentieva et al., 2007).

Derzeit scheinen demnach die Sepsismarker Procalcitonin (PCT), und das Akut-Phase Protein CRP, diejenigen Marker zu sein, mit deren Hilfe am besten infektiöse von nicht infektiösen Ätiologien einer generalisierten Inflammation unterschieden werden können (Assicot et al., 1993, Brunckhorst et al., 1999, Müller et al., 2000, Rau et al., 1997, Reny et al., 2002).

1.5 Therapie

Einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf von an Sepsis erkrankten Patienten, hat neben der frühestmöglichen Diagnose eine rechtzeitige und gezielte Therapie. Bisher haben sich nur sehr wenige Studien mit der Sepsistherapie bei ausschließlich neurochirurgischen Patienten beschäftigt. Wegen der Komplexität der Sepsiserkrankung ist es sinnvoll, Patienten mit ähnlichen Krankheitsbildern zu untersuchen. Es wurden verschiedene therapeutische Maßnahmen der Sepsis in die Datengenerierung aufgenommen. Damit sollte eine mögliche Einflussnahme auf den Verlauf, speziell bei neurochirurgischen Sepsispatienten, erfasst werden.

Die moderne Sepsistherapie wird in verschiedene therapeutische Ansätze unterteilt: in die kausale Therapie, in die intensivmedizinisch-supportive Therapie und in die adjuvante Therapie. Unter kausalen Therapieansätzen versteht man die Bekämpfung von Infektionen durch antimikrobielle Substanzen, die chirurgische Beseitigung des Sepsisherdes und die Herdsanierung. Die supportive Therapie umfasst Maßnahmen die der Korrektur bzw. Wiederherstellung der Homöostase und der Kompensation bzw. dem Ersatz gestörter Organfunktionen dienen (z.B. Kreislauftherapie, Beatmungstherapie). Diese Maßnahmen fanden wegen der bisher fehlenden Datenlage - an ausschließlich neurochirurgischen, an Sepsis erkrankten Patienten in unserer Datenerhebung Beachtung. Unter adjuvanten Maßnahmen versteht man Therapieverfahren, die zusätzlich und parallel zur Standardtherapie einer Erkrankung angewendet werden (z.B. Hemmung bzw. Elimination inflammatorischer Mediatoren, Einsatz von Antioxidanzien). Nach Faist muss das oberste Ziel der modernen Sepsistherapie sein, zu verhindern, dass der Zustand einer systemischen inflammatorischen Reaktion bei einem immunsupprimierten Patienten in einen Zustand der bakteriellen Sepsis übergeht (Faist, 1995). Ein entscheidender Faktor ist demnach die Herdsanierung. Sie kann durch gezielte antimikrobielle Therapie und/oder chirurgisch- interventionelle Maßnahmen angegangen werden. Die Wahl eines resistenzgerechten Antibiotikums, vor allem der rechtzeitige Beginn des Therapieregimes, hat Einfluss auf die Mortalität (Kollef, 1999, Lundberg et al. , 1998 , Young et al. , 1977). Die Auswahl des Antibiotikums für die

Initialtherapie richtet sich dabei nach dem zu erwartenden Erregerspektrum, welches durch Alter, Anamnese, Grundkrankheit, Immunstatus und dem Fokus der Infektion abhängig ist (Brun-Buisson et al., 1995, Wheeler und Bernard, 1999). Ist der Sepsisherd einer chirurgischen Intervention zugänglich, sollte zusätzlich eine chirurgische Sanierung erfolgen. Sepsispatienten auf chirurgischen Intensivstationen haben im Vergleich zu internistischen Intensivpatienten, bei denen die Infektionsursache häufig pulmonalen Ursprungs und demnach nicht chirurgisch sanierbar ist, eine bessere Prognose. Es sei denn, sie entwickeln zusätzlich eine pulmonal bedingte Sepsis (Reynolds et al., 1988). Im Rahmen der supportiven Therapie besteht das primäre Ziel in der Kreislaufstabilisierung. Indem die Gewebepfusion und –Oxygenierung wiederhergestellt bzw. stabilisiert wird, kann ein mögliches Organversagen verhindert werden (Reinhart et al., 2003; Die Intensivmedizin). Zielgrößen in der frühen Phase der kardiozirkulatorischen Stabilisierung sind ein zentralvenöser Druck von 10-12 mmHg (12-15 mmHg bei maschinell Beatmeten), ein mittlerer arterieller Druck von ≥ 65 und <90 mmHg, eine Urinproduktion $\geq 0,5$ ml/kg/h und eine zentralvenöse (Vena cava superior) Sauerstoffsättigung ($ScVO_2$) ≥ 70 %. Um das Herzzeitvolumen zu steigern steht die frühzeitige ausreichende Volumengabe an erster Stelle (Reinhart et al., 2003; Die Intensivmedizin). Die Frage ob Kolloide oder Kristalloide Volumenersatzmittel bessere Effekte auf den O_2 -Transport und die O_2 -Aufnahme haben, wird kontrovers diskutiert (Bisonni et al., 1991, Schierhout und Roberts, 1998, Velanovich, 1989). Um ein ausreichendes systemisches O_2 -Angebot zu gewährleisten, bedient man sich der Option Erythrozytenkonzentrate zu transfundieren (Reinhart et al., 2003; Die Intensivmedizin). In den Empfehlungen des „International Sepsis Forum“ wird für Patienten mit Schwerer Sepsis ein Hämoglobinwert von 7-8 g/dl empfohlen. Diese Angabe gilt jedoch nicht für Patienten mit einem Septischen Schock. Bei Patienten im Septischen Schock wird ein unterer Hämoglobingrenzwert von 9-10 g/dl empfohlen, dies insbesondere bei einer venösen Sauerstoffsättigung unter 70 % und manifester Laktatazidose (Matot und Sprung, 2001). Bleibt trotz adäquater Volumentherapie ein $MAP < 65$ mmHg (mittlerer arterieller Blutdruck) bestehen, ist die Applikation eines Vasopressors indiziert. Da Noradrenalin

primär alpha- adrenerge Effekte hat, gilt es als Mittel der Wahl, um einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck herzustellen. Der periphere Gefäßwiderstand ist insbesondere im Septischen Schock erniedrigt und kann bzw. sollte mit Noradrenalin angehoben werden. Noradrenalin sollte jedoch nur angewendet werden, um Normalwerte bzw. Werte im unteren Normbereich für den mittleren arteriellen Blutdruck und den systemischen Widerstand wiederherzustellen (Reinhart et al., 2003; Die Intensivmedizin). Persistiert der Schock trotz adäquater Volumen- und Vasopressorgabe, erscheint der zusätzliche Einsatz myokardialer kontraktilitätssteigernder Substanzen gerechtfertigt. Dabei ist Dobutamin das Katecholamin der ersten Wahl zur Verbesserung der kardialen Pumpfunktion (Burchardi et al., 2000, Dellinger et al., 2004 Weigand et al., 2003). Ob und inwiefern die verschiedenen Katecholamine einen positiven Einfluss auf das Outcome neurochirurgischer Patienten haben, versuchten wir anhand der Datenerhebung zu erfassen. Auch wenn bei Patienten im Septischen Schock anfangs keine respiratorische Insuffizienz vorliegt, empfiehlt es sich die Patienten frühzeitig zu intubieren und protektiv zu beatmen. Im Septischen Schock wird ein großer Anteil des Sauerstoff- Verbrauchs für die Atemarbeit benötigt. Werden die Patienten hingegen analgosediert und kontrolliert beatmet, erlangt man eine Reduzierung des O_2 -Bedarfs um bis zu 25 % (Nguyen et al., 2006). Gering ist die Datenlage über den Einfluss der Beatmungstherapie neurochirurgischer an einer Sepsis erkrankten Patienten, demnach wurde die Beatmungstherapie genauer untersucht. Das gleiche gilt für die Aufrechterhaltung der Normoglykämie bei intensivmedizinisch neurochirurgischen an einer Sepsis erkrankten Patienten. Trotz der großen Relevanz für die cerebrale Funktion ist auch hier ist die Studienlage neurochirurgischer an einer Sepsis erkrankten Patienten knapp. Eine kontinuierliche Normoglykämie mittels intensivierter Insulin-Therapie mit dem Ziel einer Glukose –Konzentration von 80-110 mg/dl vermindert die Morbidität und Mortalität von Intensivpatienten, insbesondere bei Vorliegen eines septischen Fokus (Van den Berghe et al., 2003, Van de Berghe G et al., 2001). Der Behandlungsbedarf resultiert aus dem durch die Hyperglykämie ausgelösten vermehrten oxidativen Stress, was sich verstärkend auf inflammatorische Reaktionen auswirkt (Carr, 2001). Zusätzlich weisen

septische Patienten ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen auf, daher wird die Therapie mit niedrig dosierten unfractionierten oder fraktionierten Heparinen empfohlen (Sprung et al., 2001). Adjuvante Therapien zielen auf die Wiederherstellung der Homöostase (durch neuroendokrine Immunmodulation), des Gerinnungs- und Komplementsystems, der Endothelfunktion sowie der Neutralisierung von Toxinen und Mediatoren (Reinhart et al., 2003; Die Intensivmedizin). Allerdings sind die wenigsten derzeit angewendeten immunmodulatorischen Therapien (z.B. TNF- Antikörper, Antithrombin) dazu in der Lage, die Sepsisletalität zu senken (Karzai et al., 1997). Mehr Hoffnung macht hier eine aktuelle Publikation von Bauer et al. mit der Vermutung, wonach die strikte Umsetzung neuerer adjuvanter Therapiemaßnahmen, wie die Gabe von Hydrocortison und die Gabe von Protein C, die Mortalität der Sepsis innerhalb der nächsten fünf Jahre um 25 % senken werde (Bauer et al., 2006).

1.6 Ziel der Arbeit

Die bisher vorgestellten verschiedenen therapeutischen Behandlungsmethoden und diagnostischen Mittel der Sepsis beziehen sich hauptsächlich auf Studien von chirurgischen an einer Sepsis erkrankten Intensivpatienten. Dass neurochirurgische Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthaltes eine Sepsis entwickeln, mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, wurde in einer Studie von Woiciechowsky et al. belegt (Woiciechowsky et al., 2002). Demnach wäre es hilfreich entscheidende Parameter für die frühe Abschätzung von Infektionsrisiken neurochirurgischer Patienten zu finden. Als eigene Patientengruppe wurden neurochirurgisch- intensivmedizinisch behandelte septische Patienten bisher selten untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es, neben den diagnostischen und therapeutischen Kriterien, weitere klinische Faktoren zu evaluieren, die speziell bei neurochirurgischen Patienten zur Erhöhung der Sepsisinzidenz und Mortalität führen. Im Vergleich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten untersuchten wir neben den demographischen Daten nicht sepsisassoziierte Parameter wie die primäre neurochirurgische Diagnose, Vorerkrankungen, Indikationen für die Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation sowie die Behandlungsdauer auf der Intensivstation und der

Normalstation. Woiciechowsky et al. fand heraus, dass cerebrale Erkrankungen gehäuft mit neurologischen Ausfällen wie Schluckstörungen oder Bewusstseinsstörungen und der dadurch erhöhten Gefahr einer Aspiration einhergehen (Woiciechowsky et al., 2002). Damit steigt das Risiko der Entwicklung einer Bronchopneumonie, welche zu den häufigsten Infektionen intensivpflichtiger Patienten gehört und damit auch Ursache einer Sepsis sein kann (Piek et al., 1992, Woiciechowsky et al., 2002). Ob Patienten mit cerebralen Erkrankungen aber auch eher an einer Sepsis verstarben als Patienten mit spinalen Erkrankungen wurde bisher noch nicht untersucht und ist, unter anderem, Bestandteil dieser Arbeit. Außerdem betrachteten wir sepsisassoziierte Faktoren wie allgemeine Symptome (z.B. Temperaturveränderungen), Infektionen als Ursache für eine Sepsis, Parameter der Organfunktionsstörungen und inflammatorische Parameter. Inwiefern beispielsweise Abweichungen von den Normwerten des C-reaktiven Proteins eine mögliche Einflussnahme auf den Verlauf, ausschließlich bei neurochirurgischen an einer Sepsis erkrankten Intensivpatienten hat, wurde bisher ebenfalls sehr selten untersucht. Zudem interessierte die Einflussnahme der therapeutischen Anwendungen. Neben der supportiven Therapie, wie der Kreislauf- und Beatmungstherapie, war im Rahmen der Blutzuckerentgleisungen die intravenöse Insulintherapie in unsere Datenerhebung mit aufgenommen worden. Ein weiterer Bestandteil unserer erfassten Daten war, als adjuvante Therapie, die Verabreichung von Hydrocortison. Zu untersuchen war, ob und inwiefern der klinische Verlauf durch die Substitution von Hydrocortison beeinflusst wurde.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Bei der hier vorgestellten Arbeit, handelt es sich um eine retrospektive Studie. Zum Zeitpunkt der Studie verfügte die neurochirurgische Intensivstation über 10 Betten/Beatmungsplätze mit je 5 Betten in einem Raum. Im Zeitraum von 1999 bis 2003 wurden 29 Patienten, die aufgrund ihrer neurochirurgischen Erkrankung intensivmedizinisch behandelt und an einer Sepsis erkrankt waren, genauer untersucht. Die aus den Krankenakten erhobenen Parameter wurden in eine EXCEL-Datei eingegeben.

2.2 Untersuchungsparameter

Neben den demographischen Daten wurden folgende Parameter erhoben:

- neurochirurgische Erkrankung und Therapie
- Vorerkrankungen
- Indikation zur intensivmedizinischen Aufnahme
- Liegedauer auf der Intensivstation
- Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes

Temperatur und Blutzuckeränderungen:

- Hyperthermie (Körperkerntemperatur größer als 38,5°C)
- Hypothermie (Körperkerntemperatur kleiner als 36°C)
- Hyperglykämie (Blutzucker-Werte über 220 mg/dl)

Inflammatorischen Parameter:

- Leukozytose >12.000/μl, Leukopenie < 4000/μl
- CRP Anstieg (Normwert: CRP: <0,5 mg/dl)

Da ein septischer Krankheitsverlauf oft mit Organfunktionsstörungen einhergeht, wurden die pulmonalen, renalen und hepatogenen Funktionsparameter erhoben. Dafür wurden aus den Krankenakten folgende Werte ermittelt:

Beatmungsparameter als Lungenersatztherapieverfahren:

- Dauer (in Tagen) der höchsten Sauerstoffkonzentration im inspiratorischen Gasgemisch (FiO_2) vor der Sepsis
- Dauer (in Tagen) der höchsten Sauerstoffkonzentration im inspiratorischen Gasgemisch (FiO_2) während der Sepsis
- FiO_2 größer 50 % während der Sepsis als Parameter für die Entwicklung eines Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)
- Beatmungsform (Druckunterstützt, Druckkontrolliert) und Beatmungsdauer

(Der Beginn der Sepsis wurde nach der gültigen Sepsisdefinition, wie in Kapitel 1.1. beschrieben, festgelegt).

Nierenersatztherapieverfahren:

- Verwendung einer Hämofiltration oder Hämodialyse unter Betrachtung des Kreatininwertes

Leberfunktionsstörungen:

- Erhöhung der Leberenzyme
- Entwicklung einer Leberinsuffizienz (ausgeprägte Transaminasenerhöhung und Lebersynthesestörung)

Parameter der sepsisassoziierten intensivmedizinischen Therapie:

Supportive Maßnahmen:

- Behandlung der Hämodynamik: Katecholamintherapie (Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin)
- Therapie der Blutzuckeränderungen: Beginn und Dauer der Verwendung eines Insulinperfusors

Adjuvante Maßnahmen:

- Substitution von Glukokortikoiden da im Septischen Schock von einer relativen Nebenniereninsuffizienz ausgegangen wird: Dosis und Dauer der Cortisontherapie

Kausale Maßnahmen:

- antibiotische Behandlung einer Infektion wie unter 2.4. aufgeführt
- chirurgische Wundsanierung

2.4 Antibiotischer Behandlungsplan der Neurochirurgischen Intensivstation

Bei unbekanntem Erreger erfolgt die Antibiotikatherapie bei einer Sepsis zunächst kalkuliert mit einem Breitbandantibiotikum in Anlehnung an die Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Tabelle 1). Sind mikrobiologische Daten verfügbar, kann die antibiotische Therapie spezifischer werden.

Infektherd	Antibiotikum 1.Wahl	Antibiotikum 2.Wahl
Unbekannt	Piperacillin Sulbactam Ciprofloxacin	Imipenem Ciprofloxacin
Atemwege	Ceftazidim Ciprofloxacin	Imipenem Ciprofloxacin
Harntrakt	Ceftriaxon	Ciprofloxacin
Darm, gynäkologische	Ceftazidim	Imipenem

Infektherd	Antibiotikum 1.Wahl	Antibiotikum 2.Wahl
Organe	Metronidazol	Metronidazol
Gallenwege	Imipenem Ceftriaxon	
Haut/Weichteile	Piperacillin Sulbactam Clindamycin	
Katheter	Piperacillin Sulbactam Vancomycin	

Tabelle 1: Antibiotischer Behandlungsplan der neurochirurgischen Intensivstation (NITS).

Sind mehrere Wirkstoffe angegeben, so wurden diese in Kombination appliziert. Die antibiotische Behandlungsdauer erfolgt in handelsüblicher Dosierung, unter Berücksichtigung der Nieren- und Leberwerte, zwischen 7- 10 Tagen. Zu den Grundsätzen der kalkulierten Antibiotikabehandlung zählen die Überprüfung der antibiotischen Therapie mindestens am 3. und 7. Tage der Behandlung sowie die regelmäßige mikrobiologische Befundkontrolle. Die mikrobiologische Befundkontrolle findet routinemäßig zweimal wöchentlich statt und erfordert die Abstriche von Nase, Rachen, gegebenenfalls Wunde, die Gewinnung von Trachealsekret sowie die mikrobiologische Untersuchung von Urin und Liquor (bei Vorliegen einer Liquordrainage).

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der gewonnen Dateien sowie deren graphische Darstellung erfolgte mittels „Microsoft – Excel“ -Software. Neben der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse wurden die klinischen Befunde auf mögliche Unterschiede hin untersucht. Ergebnisse, die wesentliche Unterschiede aufwiesen, wurden mit dem Wilcoxon –Test, χ^2 -Test (Fisher exakter Test) und dem Mann- Whitney U-Test statistisch analysiert. Ein P- Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Bei den demographischen Daten fanden sich hinsichtlich des Geschlechts keine signifikanten Unterschiede zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten. Von den untersuchten an einer Sepsis erkrankten 29 neurochirurgischen Patienten waren 12 weiblich, die in 50 % der Fälle verstarben (n=6). Von den 17 männlichen Patienten verstarben 47 % (n=8). Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 66 Jahren, mit dem jüngsten Patienten von 23 Jahren und dem ältesten Patienten von 83 Jahren.

3.2 Nicht sepsisassoziierte Parameter

3.2.1 Primäre neurochirurgische Diagnosen und neurochirurgische Therapie

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die cerebralen Erkrankungen, die spinalen Erkrankungen, die neurochirurgische Therapie und das Auftreten von chirurgischen und neurologischen Komplikationen.

Obwohl die Unterschiede nicht signifikant waren, konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer spinalen Erkrankung und dem Auftreten einer Sepsis von einer höheren Mortalität betroffen waren (63 %) als Patienten die als neurochirurgische Aufnahmediagnose eine cerebrale Erkrankung aufwiesen (38 %) ($p=0,406$, Fisher exakter Test).

	Therapie	Therapie	Summe alle Patienten	
	Konservativ/ verstorben (N)	Operativ/ verstorben (N)	Patienten/ verstorben (N)	verstorben (%)
cerebral:			21/8	38 %
Subarachnoidal- blutung	0/0	9/4	9/4	19 %

	Therapie	Therapie	Summe alle Patienten	
	Konservativ/ verstorben (N)	Operativ/ verstorben (N)	Patienten/ verstorben (N)	verstorben (%)
Schweres Schädel- hirntrauma	1/1	5/0	6/1	5 %
Dekompensierter Hydrocephalus	0/0	3/1	3/1	5 %
Meningitis	1/1	0/0	1/1	5 %
Hirntumor	0/0	2/1	2/1	5 %
Spinal:			8/5	63 %
Instabile Wirbel- körperfraktur	0/0	3/1	3/1	13 %
Wirbelkörper tumor	1/1	0/0	1/1	13 %
Spondylodiszitis	0/0	2/2	2/2	25 %
Spinalkanalstenose	0/0	2/1	2/1	13 %

Tabelle 2: Primäre neurochirurgische Diagnosen, Therapie und Mortalität im untersuchten Patientenkollektiv

3.2.2 Nicht neurochirurgische Vorerkrankungen

Tabelle 3 zeigt nicht neurochirurgische Vorerkrankungen die zusätzlich zu den neurochirurgischen Erkrankungen bei den Patienten vorlagen.

Nicht neurochirurgische Vorerkrankungen	N
arterielle Hypertonie	13
Koronare Herzkrankheit	6
Herzrhythmusstörungen	6
Herzinsuffizienz	4

Nicht neurochirurgische Vorerkrankungen	N
Lungenfibrose	1
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2
Diabetes mellitus	3
Adipositas magna	2
Fettstoffwechselstörung	2
Gicht	1
Alkoholabusus	2
Carcinomerkrankungen	3
Rheumatoide Arthritis	1
Morbus Crohn	1
Niereninsuffizienz	1
Ulkus Ventrikuli/Duodeni	3
Methicillin-resistenter staphylococcus aureus	1

Tabelle 3: Nicht neurochirurgische Vorerkrankungen, Anzahl im Gesamtkollektiv

Es wurde festgestellt, dass 11 % der Patienten (n=3) unter nur einer Vorerkrankung litten, 72 % der Patienten (n=21) hatten mehr als eine Vorerkrankung und Patienten ohne Vorerkrankungen kamen in 17 % der Fälle vor (n=5).

In der Gruppe mit Vorerkrankungen lag die Mortalität bei 85 %. Der Unterschied zu der Gruppe ohne Vorerkrankungen mit einer Mortalität von 15 %, war jedoch noch nicht signifikant ($p=0,093$, Fisher exakter Test).

3.2.3 Indikationen zur intensivmedizinischen Behandlung und Behandlungsdauer auf der Intensivstation und Normalstation

Hinsichtlich der Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Gruppe der Verstorbenen und der Gruppe der Überlebenden, so dass sich in diesem Fall eine statistische Auswertung erübrigte.

Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung	N
Respiratorische Insuffizienz	14
Hämodynamische Instabilität	10
Post-operative Überwachung	3
Rezidivierende Krampfanfälle	2
Hirnödem bei Subarachnoidalblutung	1
Schädelhirntrauma mit Subduralhämatom und konservativen Management	1

Tabelle 4: Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung, Anzahl im Gesamtkollektiv

Die Tabelle zeigt, dass nicht die neurologischen Grunderkrankungen zur Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation führend sind. Vielmehr sind respiratorische und hämodynamische Dysfunktionen für die Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation verantwortlich. In 65 % (n=19) lag eine Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung vor, in 35 % (n=10) war mehr als eine Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung gegeben.

Die folgende Tabelle stellt die- wenn auch nicht signifikant- durchschnittlich längere Behandlungsdauer auf der Intensivstation und auf der Normalstation der Überlebenden und der Verstorbenen dar (p= 0,083, Mann - Whitney U-Test).

Mittlere Gesamtliegedauer	Überlebende	Verstorbene
Normalstation	53	29
Liegedauer auf der NITS	35	20

Tabelle 5: Behandlungsdauer auf der neurochirurgischen Intensivstation (NITS) und Normalstation im untersuchten Patientenkollektiv, angegeben in Tagen

3.3 Sepsisassoziierte Parameter

3.3.1 Allgemeine Symptome

Hyperthermie, Hypothermie

Bei der täglich ermittelten Körpertemperatur interessierte uns in der Gruppe der Überlebenden und in der Gruppe der Verstorbenen der durchschnittliche Zeitraum über den sich die Veränderungen erstreckten. Bei den Patienten, die Fieber entwickelten, unternahmen wir eine Einteilung in drei „Temperaturfenster“. Die Körpertemperatur zwischen 38°C und 38,5°C ergab zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen den größten Unterschied, sodass wir anhand des Mann - Whitney U-Test die Signifikanz berechneten die mit $p=0,078$ noch keinen signifikanten Unterschied zeigte. Die Ergebnisse werden in der folgenden Abbildung verdeutlicht.

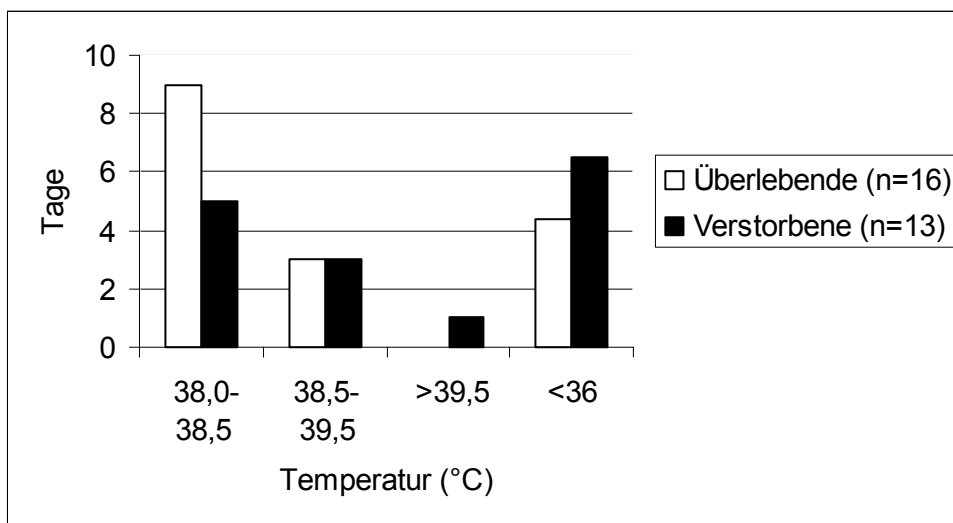


Abbildung 1: Verteilung der gemittelten Körpertemperatur im untersuchten Patientenkollektiv, angegeben in Tagen

3.3.2 Infektionen als Ursache der Sepsis

Da laut Definition nur dann von einer Sepsis ausgegangen werden kann, wenn mindestens zwei SIRS Kriterien und eine Infektion vorliegen, waren die Lokalisationen, sowie die Häufigkeit von Infektionen von Interesse. Am häufigsten zeigten sich die Infekte in den Atemwegen in Form von Bronchopneumonien (n=26), Infektionen des Urogenitaltraktes in Form einer Zystitis (n=13), gefolgt von Wundinfektionen (n=6) wie z.B. Knochenfragment, -

Weichteil und- Shuntinfektion sowie Meningitis (n=1). Die Patienten wiesen in 69 % (n=20) der Fälle mehr als einen Infektionsort auf, in 31 % (n=9) war nur eine Infektionsquelle vorzufinden.

3.3.3 Inflammatorische Parameter

Auf der neurochirurgischen Intensivstation (NITS) wurden täglich die Leukozytenzahlen (Normwerte: 4000- 12000/ μ l) und CRP- Werte bestimmt. Von den täglich erfassten Leukozytenzahlen und CRP- Werten wurde sodann von jedem Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen wie auch der Gruppe der Überlebenden der Mittelwert berechnet. Um in den beiden Gruppen die unterschiedliche Leukozyten und CRP- Erhöhung zu verdeutlichen, war schließlich anhand der Mittelwerte der Median zu berechnen.

I. Leukozytose, Leukopenie Da eine Leukozytenerniedrigung (Leukopenie: <4000/ μ l) nur einmalig bei zwei Patienten in der Gruppe der Überlebenden auftrat, erübrigte sich eine Berechnung des Medians.

Die unterschiedliche, jedoch nicht signifikante Leukozytose der beiden Gruppen werden durch die folgende Abbildung verdeutlicht (p=0,982, Wilcoxon Test).

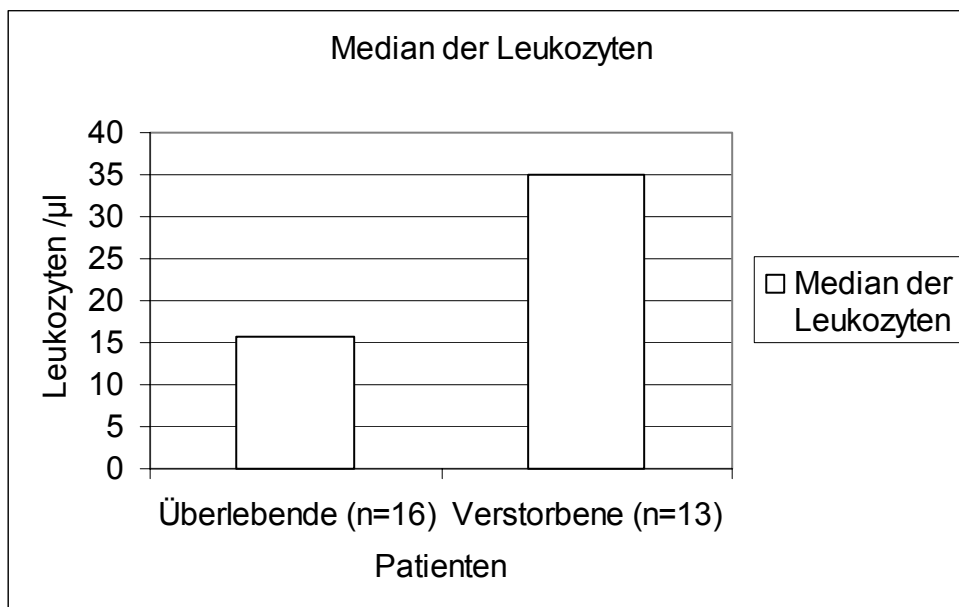


Abbildung 2: Median der täglich erfassten Leukozyten im untersuchten Patientenkollektiv

II. CRP- Anstieg:

In der folgenden Abbildung wird der unterschiedliche aber statistisch noch nicht signifikante CRP Anstiegs veranschaulicht ($p=0,087$, Wilcoxon Test).

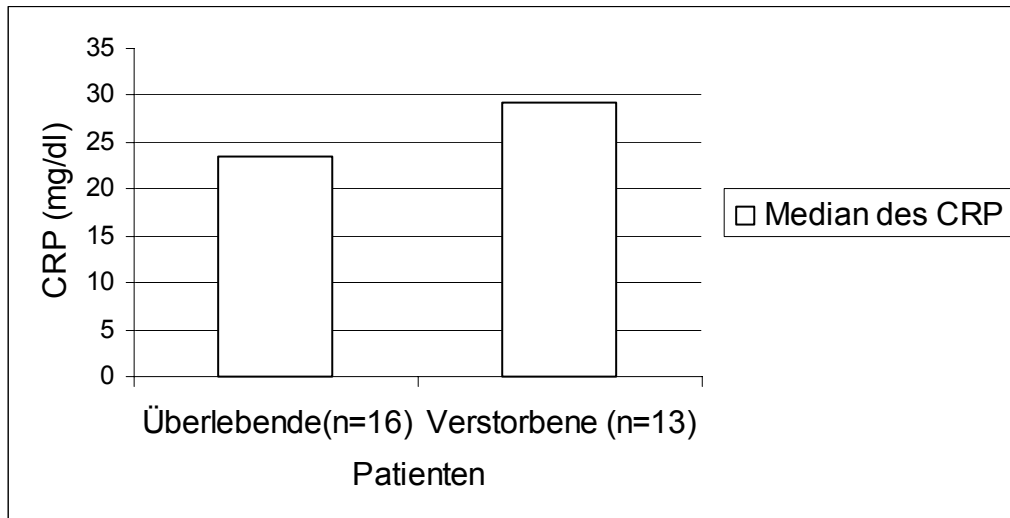


Abbildung 3: Median des täglich erfassten C-reaktiven Protein (CRP) im untersuchten Patientenkollektiv

3.3.4 Parameter der Organfunktionsstörungen

Im Rahmen eines septischen Geschehens kann es vor allem zu kardialen, pulmonalen, renalen oder hepatischen Veränderungen kommen. Diese stellen sich bei den hier untersuchten Patienten wie folgt dar.

Pulmonale Funktion:

I. Bei allen beatmeten, überlebenden und verstorbenen Patienten wurde vor und während der Sepsis die höchste Sauerstoffkonzentration im inspiratorischen Gasgemisch (FiO_2) gemessen. Anhand dieser Werte war dann der Mittelwert des höchsten FiO_2 von der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen zu berechnen.

Vor der Entstehung einer Sepsis lag der Mittelwert des höchsten FiO_2 bei den Überlebenden bei 43 %, bei den Verstorbenen bei 51 % ($p=0,141$, Wilcoxon Test). Der Mittelwert des höchsten FiO_2 betrug während der Sepsis bei den überlebenden wie auch bei den verstorbenen Patienten 73 %.

II. FiO_2 größer 50 % während der Sepsis als Indikator für Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS):

Hier zeigten sich Unterschiede ($p=0,213$, Fisher exakter Test) zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten. Alle Verstorbenen entwickelten im Rahmen des septischen Geschehens ein Lungenversagen (mit FiO_2 Werten $<50\%$), bei den Überlebenden trat ein ARDS in 81 % der Fälle auf.

III. Dauer und Form der Beatmung (Druckunterstützt/Druckkontrolliert):

Im Folgenden werden die Auswertungen der durchschnittlichen Beatmungsdauer (in Tagen) in der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen vorgestellt. Zudem interessierte, ob es Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer der jeweiligen Beatmungsform (Druckunterstützt/Druckkontrolliert) gab.

Die folgende Abbildung verdeutlicht den Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden ($p=0,114$, Wilcoxon Test) und der Gruppe der Verstorbenen.

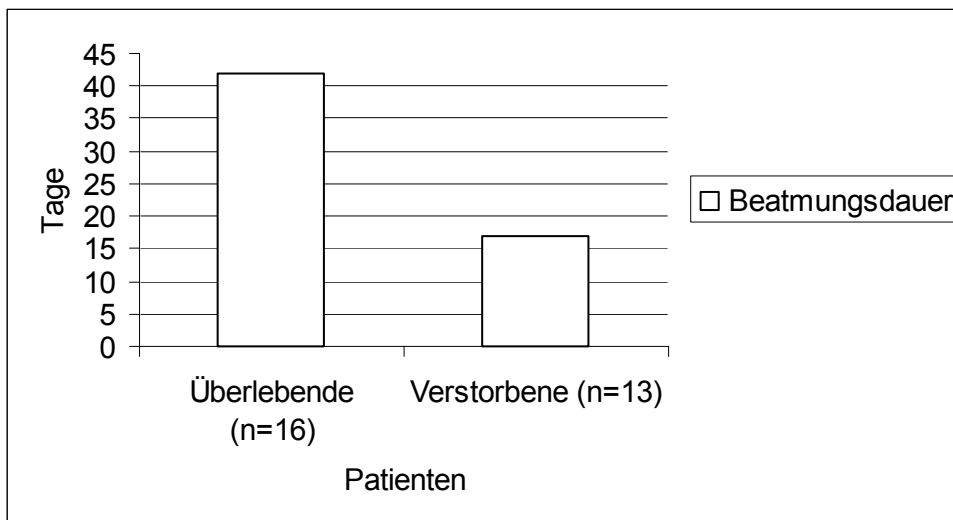


Abbildung 4: Durchschnittliche Beatmungsdauer im untersuchten Patientenkollektiv, angegeben in Tagen

Bei den Beatmungsformen konnten signifikante Unterschiede ($p=0,008$, Wilcoxon Test) hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer der druckunterstützten Beatmungsform in beiden Patientengruppen festgestellt werden. Bezüglich der druckkontrollierten Beatmungsform zeigten sich in den beiden Gruppen

ebenfalls Unterschiede, die jedoch nicht signifikant waren ($p=0,677$, Wilcoxon Test). Die folgende Abbildung verdeutlicht die Auswertung:

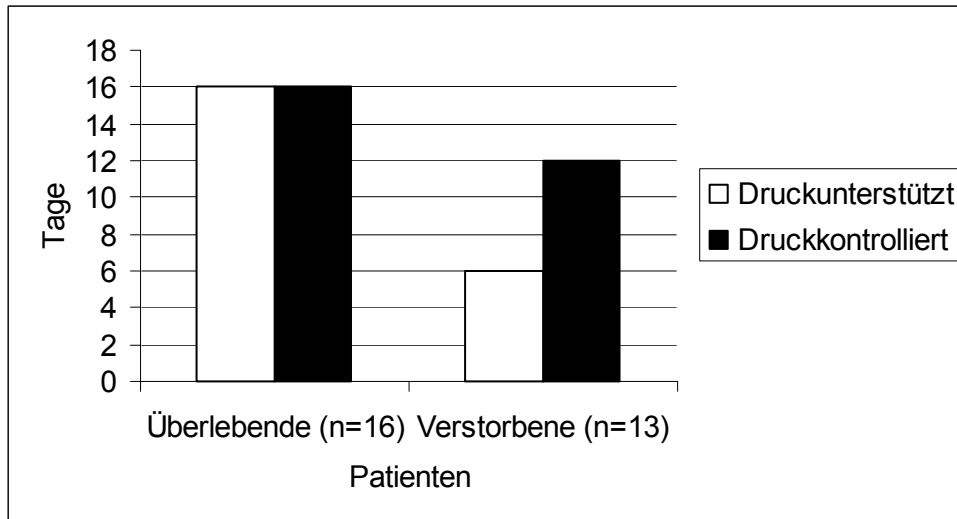


Abbildung 5: Dauer der verschiedenen Beatmungsformen (Druckunterstützt/ Druckkontrolliert) im untersuchten Patientenkollektiv, angegeben in Tagen

Zusammenfassend zeigten sich bei der pulmonalen Funktion Unterschiede zwischen der Gruppe der Überlebenden und als Folge einer Sepsis gestorbenen Patienten:

1. Im Gegensatz zu den Überlebenden entwickelten alle Verstorbenen ein ARDS.
2. Die Überlebenden wurden durchschnittlich länger beatmet.
3. Die Überlebenden wurden signifikant länger druckunterstützt beatmet.

Renale Funktion:

Bei 5 Patienten erforderte die aufgetretene Niereninsuffizienz eine Form der Nierenersatztherapie (4 Patienten erhielten eine Hämofiltration, ein Patient eine Hämodialyse). 4 Patienten verstarben an ihrer Sepsis ($p=0,144$, χ^2 -Test Fisher exakter Test).

Hepatogene Funktion:

Anhand ansteigender Leberenzyme konnten wir bei den Patienten Zeichen einer Leberinsuffizienz bis hin zum Leberversagen beobachten. In 31 % zeigten die Überlebenden (n=5) Leberinsuffizienzzeichen, in 46 % die verstorbenen Patienten (n=6), ($p=0,466$, χ^2 -Test Fisher exakter Test). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Verstorbenen (n=4) hinsichtlich der Entwicklung eines Leberversagen ($p=0,03$, χ^2 -Test Fisher exakter Test).

3.3.5 Veränderungen des Blutzuckers vor und während der Sepsis

Im Rahmen eines septischen Geschehens kommt es zu Veränderungen des Stoffwechsels, welche sich unter anderem durch Schwankungen der Blutzucker- Werte im Serum außerhalb der Norm (80-110 mg/dl) bemerkbar machen.

Bei der Erfassung der Blutzucker-Werte betrachteten wir in der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen die durchschnittlich erhöhten Blutzucker-Werte >220 mg/dl vor der Sepsis und während der Sepsis. Es wurden dann die Mittelwerte der höchsten Blutzucker- Werte erhoben, wie in Abbildung 6 verdeutlicht. Unter Verwendung des Wilcoxon Test zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse, die jedoch nicht signifikant waren (vor der Sepsis: $p=0,462$, nach der Sepsis: $p=0,568$)

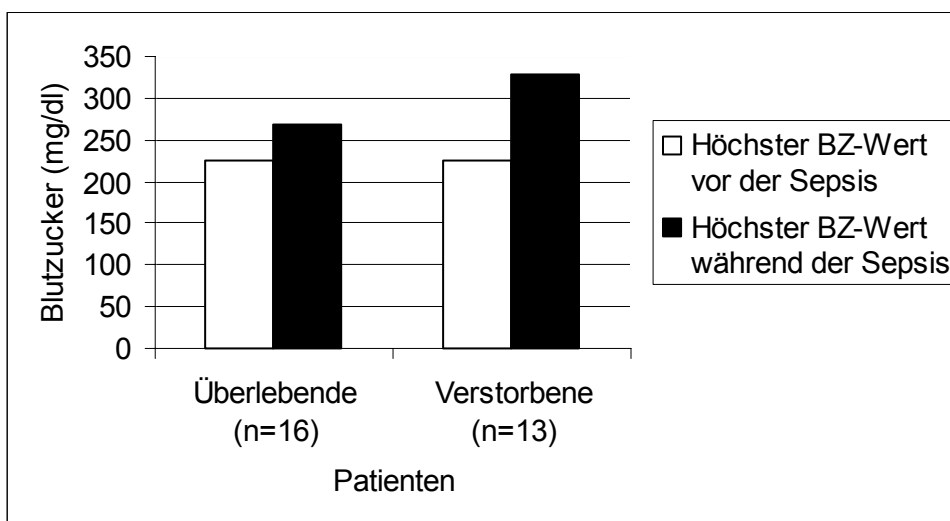


Abbildung 6: Durchschnittlich höchste Blutzucker- Werte (BZ) vor und während der Sepsis im untersuchten Patientenkollektiv

Zudem interessierte uns, ob bei den verstorbenen und überlebenden Patienten während ihres Intensivaufenthaltes Blutzuckererhöhungen über 220 mg/dl vor und während der Sepsis in unterschiedlicher Häufigkeit auftraten. Die mittlere Häufigkeit der Blutzucker Erhöhungen vor- und während der Sepsis zeigte bei den Verstorbenen einen signifikanten Unterschied ($p=0,005$, Wilcoxon Test), bei den Überlebenden war der Unterschied mit $p=0,208$ nicht signifikant. Die folgende Tabelle verdeutlicht die unterschiedlichen Ergebnisse.

	Blutzucker über 220 mg/dl vor der Sepsis	Blutzucker über 220 mg/dl während der Sepsis
Überlebende	9	23
Verstorbene	20	36

Tabelle 6: Mittlere Häufigkeit der Blutzucker-Werte >220 mg/dl vor und während der Sepsis im untersuchten Patientenkollektiv

3.3.6 Ergebnisse der supportiven Maßnahmen

Die Daten der supportiven Maßnahmen umfassen die Therapie durch $\beta_{1,2}$ -Adrenostimulatoren (Dopamin, Dobutamin) $\alpha_{1, 2}$ -Adrenostimulatoren (Adrenalin, Noradrenalin) und die Therapie der erhöhten Blutzucker-Werte durch den Einsatz eines Insulinperfusors. Die Ergebnisse werden jetzt im Einzelnen vorgestellt.

Anzahl und Dauer der Katecholamintherapie :

I. Anzahl der Katecholamine:

Erwartungsgemäß fand sich entsprechend der hämodynamischen Insuffizienz der Einsatz von vier verschiedenen Adrenostimulatoren.

Bei den Überlebenden fand Dobutamin und Noradrenalin bei jedem Patienten Anwendung. Adrenalin benötigten 9 der 16 überlebenden Patienten, Dopamin wurde bei nur zwei Patienten eingesetzt.

Bei den Verstorbenen fand Dobutamin in nur 11 Fällen Anwendung, Noradrenalin hingegen bei jedem Patienten. Adrenalin benötigten 12 der 13

verstorbenen Patienten und auch in dieser Patientengruppe wurde Dopamin mit einer einmaligen Verwendung am wenigsten eingesetzt.

II. Dauer der Katecholaminapplikation:

Die folgende Tabelle gibt die Auswertung der Daten wieder, Angaben entsprechen berechneten Mittelwerten. Unter Verwendung des Mann-Whitney U-Test zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse, die jedoch nicht signifikant waren.

Katecholamin	Dauer der Therapie in der Gruppe der Überlebenden	Dauer der Therapie in der Gruppe der Verstorbenen	Signifikanz (p)
Dobutamin	12	10	0,692
Dopamin	0,5	0,7	0,843
Noradrenalin	13	9	0,912
Adrenalin	5	5	0,481

Tabelle 7: Mittlere Dauer der Katecholaminapplikation im untersuchten Patientenkollektiv, angegeben in Tagen

III. Intravenösen Insulintherapie:

Zur Behandlung der Sepsis gehörte auch die intravenöse Insulingabe mit dem Ziel den Blutzucker zu normalisieren (80-110 mg/dl).

Ohne signifikante Unterschiede zeigten sich der Einsatz der intravenösen Insulingabe in jedoch unterschiedlicher Häufigkeit ($p=0,272$, χ^2 -Test Fisher exakter Test). In der Gruppe der Verstorbenen in 62 % ($n=8$), bei den überlebenden Patienten in 38 % ($n=6$).

Die Auswertung an welchem Tag der intensivmedizinischen Behandlung der Insulinperfusor eingesetzt wurde, ergab nur geringfügige Unterschiede in der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen. Bei den Überlebenden wurde durchschnittlich am 8. Tag mit der Insulintherapie begonnen. Die Dauer der Therapie betrug im Mittel 13 Tage. Bei den Verstorbenen wurde der Insulinperfusor am durchschnittlich 7. Tag mit einer mittleren Dauer von 11 Tagen, eingesetzt.

3.3.7 Ergebnisse der adjuvanten Maßnahme (Cortikoidtherapie)

Zu den Auswertungen der adjuvanten Maßnahmen zählt die Cortisonbehandlung bei bestehender Nebenniereninsuffizienz, welche durch den septischen Prozess bzw. im Rahmen neurochirurgischer Erkrankungen ausgelöst werden kann.

Die Glukokortikoidtherapie dauerte bei den Verstorbenen im Durchschnitt 4 Tage; bei den Überlebenden betrug die Behandlungsdauer durchschnittlich 3 Tage.

4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie analysiert Daten von neurochirurgischen Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes zwischen 1999 - 2003 auf der neurochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Bonn, an einer Sepsis erkrankt waren.

Das Ziel der Arbeit ist es, prognostische Parameter für den Verlauf einer Sepsis bei Patienten mit neurochirurgischen Erkrankungen zu erarbeiten.

Im Untersuchungszeitraum analysierten wir 29 an einer Sepsis erkrankte Patienten.

Durch die Eruierung der Daten der neurochirurgischen Grunderkrankung und der internistischen Vorerkrankungen erhofften wir prädisponierende Faktoren zu finden, welche die Entwicklung einer Sepsis begünstigen. Es kann allgemein davon ausgegangen werden, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit an einer Sepsis von der Art des Grundleidens abhängt. Zu den prädisponierenden Erkrankungen für die Entwicklung einer Sepsis im Bereich der operativen Intensivmedizin, einschließlich der neurochirurgischen Intensivmedizin, gehören, Schädelhirntraumen, Meningitis, Operationen und invasive Diagnostik. Hinzu kommen intensivmedizinische Maßnahmen wie intravasale Katheter, Harnblasenkatheter sowie andere Verweilkatheter oder Drainagen (Panknin und Schwemmler, 1999). Nach Malham und Souter, stellt sich die Sepsis als eine häufige Komplikation von neurochirurgischen Grunderkrankungen dar (Malham und Souter, 2001). Unklar ist jedoch, welche neurochirurgischen Grundleiden das Auftreten einer Sepsis bzw. die Mortalität erhöhen. In einer Studie von Narotam et al. wurde nach neurochirurgischen Faktoren gesucht, die für die Entwicklung einer Sepsis mitverantwortlich zu sein schienen (Narotam et al., 1994). Es zeigte sich, dass Patienten, die mit sog. „Fremdmaterial“, wie z.B. die intraoperative Einlage eines künstlichen Dura-Patches, versorgt wurden, eher zur Entwicklung einer Sepsis neigten. Dieses erhöhte Risiko eine Sepsis zu entwickeln, beschreibt Narotam et al. außerdem bei infizierten Liquor cerebrospinalis. Außerdem besteht es bei Patienten die mehr als einmal operiert wurden bzw. bei denen eine Operation

mehr als vier Stunden dauerte, sowie bei Patienten mit penetrierenden Verletzungen (Narotam et al., 1994). Die Ergebnisse der von uns durchgeführten Studie zeigen, dass Patienten mit einer spinalen Grunderkrankung häufiger an einer Sepsis verstarben (63 %) als Patienten mit einer cerebralen Grunderkrankung (38 %). Panknin und Schwemmler untersuchten Ursachen für die Entstehung einer Sepsis, bei der unter anderem die Meningitis als ursächlich beschrieben wurde (Panknin und Schwemmler, 1999). Andere Autoren nennen neurochirurgische Erkrankungen oder neurochirurgische Traumata ohne präzisere Beschreibung als Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis (Malham und Souter, 2001). Vaidyanathan et al. vertritt die Annahme, dass Patienten mit spinalen Erkrankungen und der damit einhergehenden therapeutischen Katheterisierung der Harnblase zu Infektionen des Urogenitaltraktes als Sepsisursache neigen (Vaidyanathan et al., 2006). Unsere Ergebnisse zeigten, dass auch bei Patienten mit spinalen Erkrankungen, die zweithäufigste Infektionsquelle einer Sepsis die Harnblase (Lunge n=26, Urogenitaltrakt n=13) ist. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass spinale Erkrankungen die mit der therapeutischen Katheterisierung der Harnblase einhergehen, als Risikofaktor für die Entwicklung einer (Uro)-sepsis in Frage kommen.

Studien, die sich mit prädisponierenden Faktoren der Entstehung einer Sepsis neurochirurgischer Intensivpatienten befassen, sind bis zum heutigen Zeitpunkt selten (Woiciechowsky et al., 2002, Piek et al., 1992). An dem hier untersuchten Krankengut konnte gezeigt werden, dass Patienten, die zusätzlich unter nicht neurochirurgischen Vorerkrankungen (wie z.B. immunsuppressive Erkrankungen, Diabetes mellitus, Carcinomerkrankungen, Ulkus ventrikuli, arterielle Hypertonie, KHK) litten, eher an einer Sepsis verstarben (85 %), als Patienten ohne Vorerkrankungen (15 %). Beim nicht neurochirurgischen Krankengut wurde dieser Zusammenhang bereits in der Literatur diskutiert (Kobayaski et al., 2006, Marra et al., 2006, Nunes et al., 2003).

Mit dem Ziel, Zusammenhänge zwischen neurochirurgischen Erkrankungen und der Entwicklung einer Sepsis zu erfassen, betrachteten wir die Indikationen die zu einer Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation führten. Als

führende Indikation für die Behandlung auf der Intensivstation ergab sich eine respiratorische Insuffizienz mit 58 % (n=14), gefolgt von hämodynamischer Instabilität mit 52 % (n=10). Als weitere Aufnahmeindikationen auf die neurochirurgische Intensivstation, mit einer jedoch deutlich geringeren Häufigkeit, konnten Schädelhirntraumata mit anschließender OP, post- OP Überwachung, rezidivierende Krampfanfälle, Hirnödemen bei Subarachnoidalblutung und Schädelhirntrauma mit konservativem Management festgestellt werden. Woiciechowsky et al. aufgestellte These besagt, dass respiratorische Insuffizienzen die führende Aufnahmeindikation auf der neurochirurgischen Intensivstation sind. In einer Studie aus 2002 ermittelte Piek 1992, dass cerebrale Erkrankungen mit neurologischen Ausfällen (Schluckstörungen, Bewusstseinsstörungen) verbunden sind, und somit die Gefahr der Aspiration erhöht ist, was wiederum das Risiko der Entwicklung einer Bronchopneumonie steigert (Woiciechowsky et al., 2002, Piek et al., 1992). Auch in unserer Auswertung ergab sich als häufigster Infektionsort die Lunge. Dies stützt die Annahme von Woiciechowsky, wonach ein Korrelat zwischen cerebralen Erkrankungen und der Entwicklung von Bronchopneumonie besteht. In unserer Studie verstarben Patienten mit spinalen Erkrankungen häufiger an einer Sepsis, als Patienten mit cerebralen Erkrankungen. Die geringe Datenlage, die bisher vornehmlich für Patienten mit cerebralen Erkrankungen besteht, erschwert zum derzeitigen Zeitpunkt einen Vergleich bzw. eine valide Aussage, darüber, ob Patienten eher mit spinalen oder eher mit cerebralen Erkrankungen an einer Sepsis versterben. Demnach bleibt offen, warum Patienten, deren Indikation zur Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation die respiratorische Insuffizienz bzw. Patienten mit cerebralen Erkrankungen sind, dennoch ein besseres Outcome zu verzeichnen haben, als Patienten mit spinalen Erkrankungen.

Aus gesundheitsökonomischen Aspekten interessierte die unterschiedliche Liegedauer der Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen und der Gruppe der Überlebenden. In einer Arbeit von Moerer wurde entgegen gängiger Annahmen gezeigt, dass Patienten die an einer Sepsis erkrankt waren und während des Intensivaufenthaltes verstorben waren, die höchsten Kosten auf der Intensivstation verursacht hatten (Moerer et al., 2002). Eine mögliche

Erklärung könnte sein, dass die Patienten, die im weiteren Verlauf an ihren Erkrankungen versterben, eher zu den sog. Schwer-Kranken und somit therapie- und behandlungsintensiven Patienten gehören. Die intensive Behandlung, die längere Verweildauer sowie der hohe Ressourcenaufwand, führt zu den von Moerer et al. beschriebenen hohen Kosten (Moerer et al., 2002). Andere Autoren, wie Schmid et al., nehmen an, dass Patienten, die eine Sepsis überlebten durch die längere Liegedauer auf der NITS höhere Kosten erzeugten, als die Patienten, die an den Folgen einer Sepsis verstarben (Schmid et al., 2002). Die hier vorliegende Studie zeigt, dass die durchschnittliche Liegedauer auf der NITS bei den Überlebenden (35 Tage) über der durchschnittlichen Verweildauer (20 Tage) bei den Verstorbenen lag. Zwei Probleme ergeben sich aus der längeren Verweildauer der Überlebenden. Erstens steigt mit zunehmender Liegedauer das Risiko für zusätzliche nosokomiale Infektionen vor allem mit Problemkeimen wie z.B. MRSA, an denen der Patient langfristig versterben könnte. Zweitens kann die längere Liegedauer mit immensen Kostenerhöhungen einhergehen. Unberücksichtigt bleiben außerdem die Folgekosten für die Patienten, welche dieses schwere Krankheitsbild überlebten. Folglich sollten neben dem Ziel die Therapie zu verbessern, prognostische Parametern gefunden werden, die eine Früherkennung der Sepsis ermöglichen um ein Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu verhindern.

Welche Einflussnahme von Temperaturveränderungen während eines septischen Prozesses auf den Verlauf einer Sepsis ausgehen, wurde schon von mehreren anderen Autoren beschrieben. Peres Bota et al. beschrieb eine erhöhte Mortalität bei extremen Temperaturveränderungen während einer Sepsis (Peres Bota et al., 2004). In unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Entwicklung einer Hypothermie, wie auch eine Körperkerntemperatur bis über 39,5°C mit einem schlechten Outcome verbunden ist. Patienten mit einer Hyperthermie bis 39,5°C überlebten dagegen häufiger. Wie Peres Bota et al. in seiner Studie ebenfalls herausfanden, hatten Patienten, die Hypothermien entwickelten, eine schlechtere Prognose als die Patienten, die Fieber entwickelten (Peres Bota et al., 2004).

Weitere wichtige Parameter sind die Lokalisationen und Häufigkeiten der Infektionen als Ursache für eine Sepsis. In einigen Studien werden als häufigster Infektionsort pulmonale Infektionen genannt (Vincent et al., 2006, Costa et al., 2006). Die hier untersuchten neurochirurgischen Patienten, die eine Sepsis entwickelten, wiesen ebenfalls als häufigsten Infektionsort die Lunge auf. Außerdem zeigte sich, dass die Infektionen in über der Hälfte der Fälle (69 %) nicht solitär auftraten sondern häufig mehrere Organe (Urogenitaltrakt, Wunden, Meningen) von einer Infektion betroffen waren. An zweithäufigster Stelle konnte der Urogenitaltrakt als Infektionsquelle identifiziert werden. Nach Paradisi et al. ist ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer (Uro)-sepsis die Harnblasenkatheterisierung (Paradisi et al., 1998). In einer Studie von Smits et al. wird ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer (Uro)Sepsis und einer Spondylodiszitis beschrieben. Die Spondylodiszitis resultiert aus einer hämatogenen Infektion was die Entwicklung einer Urosepsis fördert (Smits et al., 2006). Demnach erhöht sich das Risiko für eine Infektion des Urogenitaltraktes, einerseits über den hämatogenen Weg, andererseits über einen Harnblasenkatheter assoziierte Infektion. Korrelierend zu den Ergebnissen unserer Auswertung, wird auch in anderen Studien, die Entwicklung von zunehmenden Antibiotika Resistenzen beschrieben und auf mehrere Infektionsquellen hingewiesen (Wibbenmeyer et al., 2006). Das antibiotische Behandlungsschema der NITS Bonn richtete sich nach den Richtlinien der Paul- Ehrlich- Gesellschaft. Mit diesem Behandlungsschema, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, werden neu aufgetretene Infektionen rechtzeitig erkannt und antibiotisch behandelt. Die Entwicklung mehrerer Infektionen, kann bei zunehmenden Resistenz Entwicklungen bzw. zunehmender Abwehrschwäche, durch das antibiotische Behandlungsschema nur eingeschränkt verhindert werden.

Weitere Parameter die uns Aufschluss über den Verlauf bei neurochirurgischen an Sepsis erkrankten Patienten geben sollten, war die Erfassung serologischer Parameter wie die der Leukozytenzahlen und der CRP- Werte. Patienten die verstarben, wiesen im Verlauf durchschnittlich höhere CRP- Werte und Leukozytenzahlen auf. Diese Ergebnisse decken sich hinsichtlich der CRP- Werte und Leukozytenzahlen mit einer Studie von Cabioglu et al. bei der die

Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden ebenfalls durchschnittlich höhere CRP- Werte und Leukozytenzahlen zeigten (Cabioglu et al., 2002). Neueren Studien zufolge wird bei erhöhten CRP- Werten und Leukozytenzahlen kein Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität beschrieben, sondern bei erhöhten PCT -Werten (Castelli et al., 2006, Jensen et al., 2006). Allerdings beziehen sich diese Studien nicht auf neurochirurgische Patienten, sondern nur auf chirurgische, an einer Sepsis erkrankte Patienten, was die geringe Studienlage neurochirurgischer an einer Sepsis erkrankten Patienten erneut unterstreicht.

Dass CRP- Werte und die Leukozytenzahlen nicht als Frühmarker in Frage kommen, wurde bereits erwähnt. Allerdings ist noch einmal zu betonen, wie wichtig das Bestreben nach sensitiven Parametern für die Früherkennung der Sepsis ist. Schließlich kann eine Unterbrechung der inflammatorischen Kaskade dann rechtzeitig stattfinden, wenn die Therapie frühstmöglich einsetzt, was jedoch eine frühe Diagnosestellung bedingt. Einer der Schwerpunkte in der aktuellen Sepsis Forschung bleibt somit die Fahndung nach sensitiven Parametern wie Interleukin 6 und Procalcitonin (Castelli et al., 2006, Gentili et al., 2006, Balci et al., 2003).

Hinsichtlich der pulmonalen Organdysfunktion fiel auf, dass alle untersuchten Patienten im Laufe ihres Aufenthaltes auf der neurochirurgischen Intensivstation beatmet wurden, selbst wenn die respiratorische Insuffizienz sich nicht als primäre Ursache für die intensivmedizinische Behandlung herausstellte. Die NITS Bonn hat nach den Empfehlungen der modernen Sepsistherapie gehandelt (Costa et al., 2006, Sundarajavan et al., 2006): Auch wenn bei Patienten im septischen Schock anfangs keine respiratorische Insuffizienz vorliegt, wird durch die Atemarbeit ein großer Teil des Sauerstoffs verbraucht. Durch eine frühzeitige Beatmung kann daher eine Einsparung des Sauerstoffverbrauchs um 25 % erreicht werden (Nguyen et al., 2006). Darüber hinaus geht die pulmonale Dysfunktion häufig mit der Ausbildung eines ARDS einher. In unserer Studie ergab die Datenlage, dass die Verstorbenen durchschnittlich länger druckkontrolliert beatmet wurden als die Überlebenden. Dieses Ergebnis erklärt sich durch die Ausbildung des schweren Syndroms

“ARDS“, welches in der Gruppe der Verstorbenen zu 100 % auftrat und eine druckkontrollierte Beatmung erforderte. Die überlebenden Patienten entwickelten lediglich in 81 % der Fälle ein ARDS. Ein weiterer Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen konnte hinsichtlich der durchschnittlichen maschinellen Beatmungsdauer gefunden werden. Die Verstorbenen wurden im Durchschnitt kürzer (17 Tage) beatmet als die Überlebenden (42 Tage). Die Ursache für die kürzere maschinelle Beatmung bei den Verstorbenen ist vermutlich die fehlende Entwöhnung von der Beatmung, was bei den Überlebenden unverzichtbar ist, aber mit einer längeren maschinellen Beatmung einhergeht. Die bei den Überlebenden notwendige Entwöhnung von der Beatmung erklärt die signifikant längere druckunterstützte Beatmung in der Gruppe der Überlebenden. Dazu beschreibt Marschall 1988, dass pulmonales und kardiovaskuläres Funktionsversagen häufig bereits in einem frühen Stadium der Sepsis auftreten. Das Versagen anderer Organsysteme (Multiorgan dysfunktion (MODS)), erfolgt Stunden bis Tage später, was mit einer zunehmenden Letalitätssteigerung einhergeht (Marschall et al., 1988). Wie die Ergebnisse unserer Studie zeigten, wiesen im Laufe der Sepsis alle von uns untersuchten Patienten pulmonale Funktionsstörungen auf. Die Gruppe der Verstorbenen hingegen zeigte das Bild einer zunehmenden Multiorganfunktionsstörung, welche in einzelnen Fällen die Behandlung einer Nierenersatztherapie erforderte. Ähnlich verhielt es sich bei den hepatogenen Organveränderungen. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen. Klinische Zeichen, die wegweisend für ein Leberversagen waren, wurden ausschließlich in der Gruppe der Verstorbenen gefunden. Hinsichtlich der Organfunktionsstörungen lässt sich also zusammenfassend festhalten, dass auch bei neurochirurgischen, an einer Sepsis erkrankten Patienten mit einem schlechteren Outcome zu rechnen ist, wenn die Funktionen von Niere und Leber stark beeinträchtigt sind.

Während eines septischen Geschehens ist jedoch nicht nur mit Veränderungen von Lunge, Herz, Niere und Leber zu rechnen, auch kann der Körper die Kontrolle über die Butzuckerregulierung verlieren. Dieses Ungleichgewicht kann sich durch glykämische Entgleisungen bemerkbar machen. Von den

Berghe et al. konnte in einer Studie an beatmeten nicht neurochirurgischen Intensivpatienten eine signifikante Letalitätsreduktion durch eine intensivierete Blutglukoseeinstellung von Werten zwischen 80-110 mg/dl erreichen (Van den Berghe et al., 2001). Eine randomisierte Patientengruppe erhielt eine intensivierete Insulintherapie, mit der die Blutzuckerspiegel im Bereich zwischen 80-110 mg/dl lagen. Patienten der Gruppe mit konventioneller Insulintherapie erhielten hingegen erst Insulin bei Blutzuckerwerten über 200 mg/dl. Van den Berghe et al. führten auf, dass Patienten mit Blutglukosewerten über 150 mg/dl das schlechteste Outcome aufwiesen (Van den Berghe et al., 2001). Die Tatsache, dass die Behandlung der Hyperglykämie einen solchen Stellenwert während einer Sepsis hat, liegt insbesondere an dem vermehrten oxidativen Stress, was verstärkend auf die Entzündungsreaktionen einwirkt (Carr et al., 2001). Die Insulintherapie der hier vorgestellten neurochirurgischen Patienten handelt nach dem Konzept der konventionellen Insulintherapie. Die Patienten erhielten demnach erst dann Insulin, wenn bereits eine Erhöhung der Blutglukosewerte nachzuweisen war. Der Einsatz der intravenösen Insulintherapie fand in der Gruppe der Verstorbenen vermehrt Anwendung, da diese schon vor Beginn bzw. während der Sepsis, im Vergleich zu den Überlebenden, signifikant höhere Blutglukosewerte zeigten. Auch konnten in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger erhöhte Blutglukosewerte ermittelt werden. Diese Ergebnisse erlauben den Rückschluss, wonach hyperglykämische Zustände auch bei neurochirurgischen Patienten während eines septischen Prozesses das Outcome der Patienten eher verschlechtern. Die Anwendung der konventionellen Insulintherapie sollte demzufolge überdacht und gegen das therapeutische Konzept der intensivierten Insulintherapie eingetauscht werden.

Neben der Therapie der pulmonalen Dysfunktion, die im oberen Abschnitt diskutiert wurde, sowie den metabolischen Veränderungen interessierte uns bezüglich des Outcomes auch die Therapie der Hämodynamik. Das Katecholamin Dobutamin, als Mittel der Wahl zur Steigerung des Herzzeitvolumens, wurde in der hier vorgestellten Studiengruppe bei den Überlebenden jedem der 16 Patienten verabreicht, bei den Verstorbenen in nur 11 von 13 Fällen. Demnach führte der Einsatz von Dobutamin zu einem

besseren Outcome der von uns untersuchten Patienten. In der Dauer der durchschnittlichen Therapielänge zeigten sich in der Gruppe der Verstorbenen und in der Gruppe der Überlebenden keine wesentlichen Unterschiede. Auch andere Studien belegen, dass Dobutamin das bevorzugte Katecholamin zur myokardialen Kontraktilitätssteigerung ist (Burchardi et al., 2000, Dellinger et al., 2004, Weigand et al., 2003).

Die Vasopressoren Noradrenalin und Dopamin fanden unterschiedliche Verwendung in ihrer Häufigkeit und Dauer. Noradrenalin wurde bei jedem Patienten verwendet. In der Gruppe der Überlebenden dauerte die durchschnittliche Therapie 13 Tage, bei den Verstorbenen waren es durchschnittlich 9 Tage. Der Einsatz des Vasopressors Dopamin fand nur bei einem kleinen Teil der Patienten Verwendung. In der Gruppe der Überlebenden wurden zwei Patienten mit Dopamin behandelt, in der Gruppe der Verstorbenen war es nur ein einziger Patient. Die zurückhaltende Verabreichung von Dopamin wird durch die Ergebnisse älterer Publikationen gestützt. Frühere Empfehlungen einer deutschen Expertenkommission sowie die noch nicht publizierten Hinweise der Deutschen Sepsis- Gesellschaft favorisieren eindeutig Noradrenalin als geeigneten Vasopressor (Burchardi et al., 2000).

In aktuellen Empfehlungen von Dellinger et al. und Sprung et al. werden Noradrenalin und Dopamin als gleichwertige Vasopressoren zur Erhöhung des Perfusionsdrucks bei Sepsis empfohlen (Burchardi et al., 2000, Dellinger et al., 2004). Eine Studie von De Backer et al. untersuchte ebenfalls die Verwendung von Katecholaminen. Hinsichtlich des Adrenalin postulierten sie dessen verhaltenen Einsatz, da es zwar eine Stabilisierung des Kreislaufs im Septischen Schock bewirken kann, gleichzeitig aber auch zu einer selektiven Minderperfusion im Splanchnikusgebiet führe (De Backer et al., 2003). In unserer Studie wurde Adrenalin bei 9 der 16 Überlebenden eingesetzt und in 12 von 13 Fällen bei den Verstorbenen. Ob nun die Gabe von Adrenalin im Rahmen einer desolaten Ausgangssituation für das schlechte Outcome bei den Verstorbenen verantwortlich war, konnten wir nicht nachweisen, wäre aber in Betracht zu ziehen. Um das Outcome bei neurochirurgischen Patienten, die an einer Sepsis erkranken zu verbessern, sollte daher über einen intensiveren

Einsatz von Dopamin und eine eher zurückhaltende Verabreichung von Adrenalin nachgedacht werden.

Hinsichtlich des Erfolges adjuvanter Therapiemaßnahmen, wie der Therapie mit Hydrocortison, gibt es unterschiedliche Meinungen. Eine Veröffentlichung von Clodi beschreibt, dass eine begleitende Therapie mit niedrig dosiertem Hydrocortison im Septischen Schock eine raschere hämodynamische Stabilisierung erreichen kann (Clodi, 2002). In einer aktuellen Publikation von Bauer M. wird angenommen, dass die strikte Umsetzung neuerer adjuvanter Therapiemaßnahmen, wie die Gabe von Hydrocortison und die Gabe von Protein C, die Mortalität durch Sepsis innerhalb der nächsten fünf Jahren um 25 % senken kann (Bauer M, 2006). Wie in mehreren randomisierten und kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, verhält es sich bei der kurzen und hochdosierten Steroidgabe anders. Hier konnte kein Überlebensvorteil bei den an Sepsis erkrankten Patienten gezeigt werden (Cronin et al., 1995).

In der hier vorgestellten Studie erhielten 25 der 29 untersuchten Patienten eine Therapie mit Cortison. In der Gruppe der Überlebenden wurden 81 %, in der Gruppe der Verstorbenen 92 % mit Cortison behandelt. In einer randomisierten blinden Multizenterstudie von Annane et al. konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit niedrig dosierten Steroiden Überlebensvorteile zeigte, wenn die Steroide 8 Stunden nach Beginn eines Septischen Schocks über 7 Tage gegeben werden. Allerdings sollte wegen der dann auftretenden Nebenwirkungen, wie die Entwicklung von Hyperglykämien, und Hybernäträmien, die Therapiedauer 7 Tage nicht überschreiten (Annane et al., 2002).

5. Zusammenfassung

Generell gilt die Sepsis als ein häufiges und schweres Krankheitsbild auf Intensivstationen und ist durch eine unverändert hohe Mortalität charakterisiert. Die vorliegende retrospektive Studie analysiert prognostische Parameter ausschließlich neurochirurgischer Intensivpatienten, welche an einer Sepsis erkrankt waren.

Der hier dargestellte Befund korreliert bezüglich der demographischen Daten mit anderen Studienergebnissen.

Aus neurochirurgischer Sicht interessierte besonders, welche mit einer Sepsis verbundenen neurochirurgischen Erkrankungen mit einer hohen Mortalität korrelieren.

Die Datenlage ergab, dass Patienten mit spinalen Grundleiden eher an einer Sepsis verstarben als Patienten mit cerebralen Erkrankungen. Als zweithäufigste Infektionsquelle konnte unsere Untersuchung den Urogenitaltrakt nachweisen. Ursächlich dafür dürfte sein, dass spinale Erkrankungen zwingend mit der Katheterisierung der Blase einhergehen. Dies begünstigt Harnwegsinfektionen, welche als (Uro)-sepsis trotz intensivem mikrobiologischen Monitoring auftreten können. Hinzu kommt, dass neurochirurgische Erkrankungen, wie z.B. die Spondylodiszitis ebenfalls mit der Entwicklung einer (Uro)-sepsis verbunden sein können.

Die führende Indikation für die Behandlung auf der neurochirurgischen Intensivstation war die respiratorische Insuffizienz. Wie auch andere Studien nachgewiesen haben, sind Patienten mit cerebralen Erkrankungen für die Entwicklung von Pneumonien prädisponiert. Zu diskutieren bleibt, welche Faktoren für die höhere Mortalität bei Patienten mit spinalen Erkrankungen ursächlich sind. Auch wenn an dieser Stelle die Ursachen für die höhere Mortalität der Patienten mit spinalen Erkrankungen offen bleiben, ist darauf hinzuweisen, dass Patienten mit spinalen Erkrankungen einen prognostisch ungünstigeren Krankheitsverlauf erkennen lassen. Die Erforschung der diesbezüglichen Ursachen dürfte weiterhin lohnenswert sein.

Der Krankheitsverlauf der hier untersuchten neurochirurgischen Intensivpatienten wurde außerdem durch Veränderungen der Körpertemperatur wie Hyperthermie ($>39,5^{\circ}\text{C}$), Hypothermie ($<36^{\circ}\text{C}$), starke Erhöhungen inflammatorischer Parameter (CRP, Leukozyten) sowie die Entwicklung multipler Organinsuffizienzen von Niere und Leber ungünstig beeinflusst. Hinsichtlich des Therapieregimes zeigten sich Parallelen zu Studienergebnissen chirurgischer Intensivstationen. Auch neurochirurgische Patienten, so ergab unsere Datenauswertung, würden von einer intensivierten Insulintherapie profitieren, weil dadurch die schädigenden Effekte erhöhter Glukosewerte ausblieben.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Harada K, Satomura S. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152-159
- 2 Annane D, Sebille V, Charpentier C. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871
- 3 Arnalich F, Garcia –Palermo E, Lopez J, Jimenez M, Madero R, Renart J, Vaszquezz JJ, Montiel C. Predictive value of nuclear factor kappaB activity and plasma cytokineb levels in patients with sepsis. *Infect Immun* 2000; 68: 1942-1945
- 4 Assicot M, Gendrel d, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 34: 515-518
- 5 Balcl C, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003; 7: 85-90
- 6 Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis: Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. *Anaesthesist* 2006; 55: 835-845
- 7 Bissonni RS, Holtgrave DR, Lawler F, Marley DS. Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *J Fam Pract* 1991; 32: 387-390
- 8 Bone RC. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 973-976
- 9 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655

- 19 Bone RC. A personal experience with SIRS and MODS. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-172
- 11 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 27: 968-974
- 12 Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-2176
- 13 Burchardi H, Briegel J, Eckart J, Hasenfuß G. Expertenforum: Hämodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed* 2000; 41: 562-631
- 14 Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G, Aktas E, Seyhun Y, Turna A, Gunay K, Esen F. Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis. *Arch Surg* 2002; 137: 1037-1043
- 15 Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 44-54
- 16 Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 69-80
- 17 Clodi M. Corticosteroids in septic shock. *Wien Med Wochenschr* 2002; 152: 555-558
- 18 Costa EL, Schettino IA, Schettino GP. The lung in sepsis: guilty or innocent? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6: 213-216
- 19 Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ Jr. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-1439

- 20 De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31: 1659-1667
- 21 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-555
- 22 Deutschmann CS, Konstantinides FN, Tsai M, Simmons RL, Cerra FB. Physiology and metabolism in isolated septicemia. Further evidence of an organism- independent, host- dependent response. *Arch Surg* 1987; 122: 21-25
- 23 Faist E. The effect of extensive surgical interventions on cellular immune response. *Gynakologe* 1995; 28: 72-83
- 24 Frauenberger P, Walli AK, Seidel D. Cytokine analysis. What is feasible-- what is useful? *Internist* 2001; 42: 35-46
- 25 Gentili A, Iannella E, Giuntoli L, Baroncini S. System for predicting outcome and for clinical evaluation in sepsis and septic shock: could scores and biochemical markers of greater help in the future? *Med Sci Monit* 2006; 12: 11-12
- 26 Goris RJ. MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 1996; 20: 418-421
- 27 Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 498-502
- 28 Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-2602
- 29 Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;

25: 329-334

- 30 Kobayashi M, Tsuda Y, Yoshida T, Takeuchi D, Utsunomiya T, Takahashi H, Suzuki F. Bacterial sepsis and chemokines. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 119-134
- 31 Kohse KP, Carl A, Steinbach G. Whole blood interleukin-8 concentrations in capillary and cord blood of neonates for the diagnosis of systemic inflammatory states. *Clin Lab* 2002; 48: 497-503
- 32 Kollef MH. Improving outcomes in the ICU setting: are we effectively using all of the information that is potentially available to us? *Chest* 1999; 115: 1490-1492
- 33 Kula R, Chylek V, Szturz P, Tichy J, Sklienka P. Pathogenesis of severe sepsis--from macrocirculation to mitochondria. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2006; 12: 143-149
- 34 Landmann R, Reber AM, Sansamo S, Zimmerli W. Function of soluble CD 14 in serum from patients with septic shock. *J Infect Dis* 1996 ; 173: 661-668
- 35 Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, Bitzani M. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns* 2007; 33: 189-194
- 36 Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, Wenzel RP. Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 1998; 26: 983-984
- 37 MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man—a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967; 166: 543-562
- 38 Malham GM, Souter MJ. Systemic inflammatory response syndrome and acute neurological disease. *Br J Neurosurg* 2001; 15: 381-387
- 39 Marra AR, Bar K, Bearman GM, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in nosocomial bloodstream infections with *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus* Species: comparison of

elderly and nonelderly patients. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 804-808

- 40 Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure. The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. Arch Surg 1988; 123: 309-315
- 41 Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? Shock 2000; 14: 586-589
- 42 Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27: 3-9
- 43 Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874
- 44 Moerer O, Burchardi H. Epidemiologie und Kosten der Sepsis. Klinikarzt 2004; 33: 177-180
- 45 Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensive Care Med 2002; 28: 1440-1446
- 46 Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28: 977-983
- 47 Müller- Werdan U. Septischer Schock und systemische Entzündungsreaktions- Syndrom- Diagnostik. Dtsch med Wochenschr 2003; 128: 2368-2371
- 48 Narotam PK, van Dellen JR, du Trevou MD, Gouws E. Operative sepsis in neurosurgery: a method of classifying surgical cases. Neurosurgery 1994; 34: 409-415
- 49 Neugebauer E, Dimmeler S, Troidl H. Mediator systems and infection. Chirurg 1995; 66: 2-10
- 50 Neugebauer E, Lorenz W, Maroske D, Barthlen W. Mediators in septic shock: strategies of securing them an assessment of their causal

significance. *Chirurg* 1987; 58: 470-481

- 51 Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA; Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 28-54
- 52 Nunes JP. Arterial Hypertension and sepsis. *Rev Port Cardiol* 2003; 22: 1375-1379
- 53 Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363-368
- 54 Paradisi F, Corti G, Mangani V. Urosepsis in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14: 165-180
- 55 Panknin HT, Schwemmle K. Sepsis and multiple organ failure in surgery. *Krankenpf. J* 1999; 37: 265-270
- 56 Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30: 811-816
- 57 Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 1992; 77: 901-907
- 58 Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997 ; 41: 832-840
- 59 Reinhart K, Hüttemann E, Meier- Hellemann A, Sepsis. In: Burchardi H, Larsen R, Schuster H-P, Suter PM eds. *Die Intensivmedizin*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 2003: 852-871
- 60 Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22: 503-519

- 61 Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Grundling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Werdan K. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. *Anaesthesist* 2006; 55: 43-56
- 62 Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30: 529-535
- 63 Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. *JAMA* 1988; 260: 3446-3450
- 64 Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961-964
- 65 Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996; 20: 406-410
- 66 Schmid A, Schneider H, Adlof A, Smolle KH, Edelmann G, Sporn P, Frass M, Sumann G, Koller W, Schobersberger W. Economic burden of illness imposed by severe sepsis in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 697-701
- 67 Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* 1991; 44: 596-599
- 68 Smits JP, Peltenburg HG, Mooi-Kokenberg EA, Koster T. *Proteus mirabilis* spondylodiscitis complicating a urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 575-576
- 69 Spittler A, Roth E. Is monocyte HLA-DR expression predictive for clinical outcome in sepsis? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1211-1212
- 70 Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. The International Sepsis Forum. *Intensive Care Med* 2001; 27: 131-134

- 71 Sundararajan V, Korman T, Macisaac C, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. The microbiology and outcome of sepsis in Victoria, Australia. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 307-314
- 72 Vaidyanathan S, Soni BM, Singh G, Hughes PL. Fatality due to septicaemia and hemorrhage in a patient with spinal cord injury and ischemic heart disease with the need for long-term catheter drainage. *Adv Ther* 2006; 23: 354-358
- 73 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 8: 1359-1367
- 74 Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-366
- 75 Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989; 105: 65-71
- 76 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-353
- 77 Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW. Clinical management of patients with sepsis. *Anaesthesist* 2003; 52: 3-22
- 78 Weigand MA, Horner C, Bardenheuer HJ, Bouchon A. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 455-475
- 79 Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 21: 207-214
- 80 Wibbenmeyer L, Danks R, Faucher L, Amelon M, Latenser B, Kealey GP, Herwaldt LA. Prospective analysis of nosocomial infection rates, antibiotic use, and patterns of resistance in a burn population. *J Burn Care Res* 2006;

27: 152-160

- 81 Wiles JB, Cerra FB, Siegel JH, Border JR. The systemic sepsis response: does the organism matter? Crit Care Med 1980; 8: 55-60
- 82 Woiciechowsky C, Schoning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk HD, Docke WD. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. J Trauma 2002; 52: 339-345
- 83 Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET. Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1977; 86: 456-471

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei denen bedanken, die mich über die Periode der Erstellung der Dissertation besonders moralisch unterstützt und somit zum Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv-Doz. Dr. med Thomas Kral von der Klinik und Poliklinik der Neurochirurgie Bonn für die Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung und Beratung.

Für ihre Hilfestellung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. rer. nat. Haun, EDV Systemadministration, der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

8. Curriculum Vitae

Angela Alice Christine Gruhler

Schulbildung

1981 – 1985	Katholische Grundschule Neunkirchen-Seelscheid
1985 – 1991	Gymnasium Antonius-Kolleg Neunkirchen-Seelscheid
1991 – 1994	Gymnasium Alleestrasse Siegburg

Ausbildung

1994 – 1997	Ausbildung zur Krankenschwester DRK -Schwesternschaft
-------------	---

Tätigkeit als Krankenschwester

1997 – 2000	St. Johannes – Hospital Bonn
-------------	------------------------------

Studium

2000	Beginn der Humanmedizin an den Rheinischen Friedrich-Willhelms-Universität Bonn
2002	Ärztliche Vorprüfung
2003	1. Staatsexamen
2005	2. Staatsexamen
2006	3. Staatsexamen

Dissertation

2004	Verlauf und prognostische Parameter einer Sepsis bei neurochirurgischen Intensivpatienten, Aus der Rheinischen Friedrich-Willhelms-Universität Bonn, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
------	---

Famulaturen

2002	Dermatologie-Praxis Dr. Hans-Peter Kopp, Albstadt
2003	Gynäkologie Klinikum Friedrichshain, Berlin
2003	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin an der Universitätsklinik Bonn
2004	Pädiatrie-Praxis Dr. Winkler, Ibiza
2004	Radiologische Klinik an der Universitätsklinik Bonn

Sonstige fachspezifische Tätigkeiten

seit 2000	Studentische Aushilfstätigkeit im St.Johannes- Hospital, Bonn
2003 – 2005	Studentische Aushilfstätigkeit auf der chirurgischen Intensivstation Universitätsklinikum Bonn
2005-2006	Studentische Aushilfstätigkeit, Ambulantes Pflegeteam Bennerscheidt, Köln

Tätigkeit als Assistenzärztin

Seit 1.1.2007	Klinik für Diagnostische Radiologie Kiel am UKSH
---------------	--